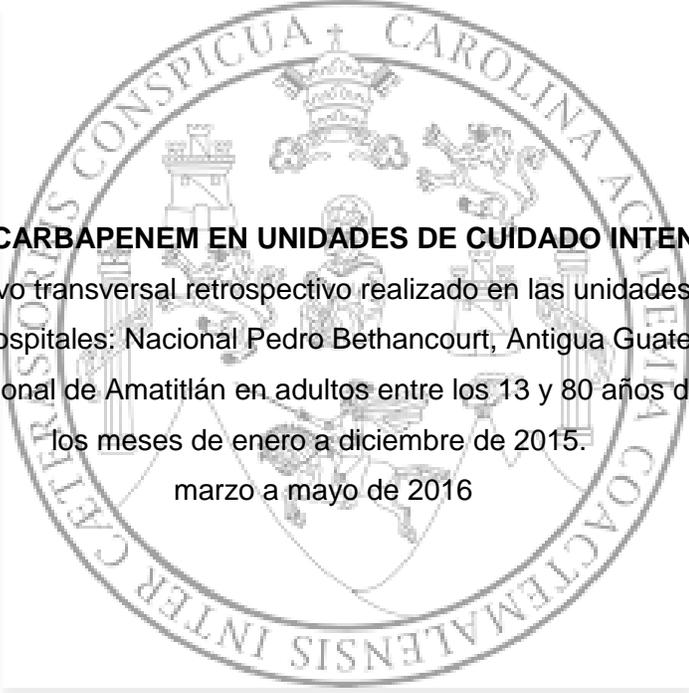


Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario Metropolitano CUM
Facultad de Ciencias Médicas.
Carrera de Médico y Cirujano.
Coordinación de trabajo de Graduación.
Séptimo año.



USO DE CARBAPENEM EN UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO

Estudio descriptivo transversal retrospectivo realizado en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales: Nacional Pedro Bethancourt, Antigua Guatemala, Nacional de Escuintla y Nacional de Amatitlán en adultos entre los 13 y 80 años de edad durante los meses de enero a diciembre de 2015.
marzo a mayo de 2016

NOMBRE	CORREO ELECTRONICO	CARNÉ	TELEFONO
Vinicio Arnoldo Secay Cacatzí	secaymiki@gmail.com	200640290	41912110
César Iván Hernández Mazariegos	cessarvh@yahoo.es	200910490	42159980
Edwin Leonel Castillo Chávez	leonel.castillo.11@gmail.com	200917798	41386523

ASESOR DE TESIS

Dr. Cesar Oswaldo García García
Médico y Cirujano
Doctorado en Salud Publica
Col. 5,950

REVISOR DE TESIS

Dra. Aida Barrera Pérez
Médico y Cirujano
Col. 11596
Correo: drabarrerap@gmail.com

COASESOR DE TESIS

Licda. Brooke Ramay
Correo: brookeramay@hotmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de uso de antibióticos carbapenémicos en pacientes adultos de las unidades de cuidados intensivos de los Hospitales: Nacional de Escuintla, Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala y Nacional de Amatitlán durante el periodo de enero a diciembre de 2015. **Población y métodos:** Estudio descriptivo trasversal retrospectivo, realizado con 348 expedientes clínicos de personas de 13 a 80 años de edad en quienes se utilizaron antibióticos carbapenémicos en la unidad de cuidados intensivos de los hospitales estudiados. **Resultados:** La edad media fue de 46 años; 192 (55.17%) pacientes de sexo masculino; los diagnósticos más frecuentes fueron: Choque séptico 46 (13.20%); neumonía nosocomial 41 (11.80%); el antibiótico carbapenémico más utilizado fue imipenem 269 casos (77.30%); los antibióticos doripenem, ertapenem y aztreonam no fueron utilizados; en relación a la dosis utilizada, 125 pacientes (35.90%) recibieron 1.5 gramos en 1 día; según la división de la dosis diaria, se utilizó cada 8 horas en 226 pacientes (64.94%) y cada 6 horas en 111 (31.9%) pacientes; la duración promedio del tratamiento con antibióticos carbapenémicos fue de 7 días; 64 pacientes (18.39%) continuaron con antibióticos carbapenémicos al egresar de unidad de cuidados intensivos; en 122 pacientes (35%) se evidenció presencia de cultivo bacteriológico en donde se documentaron 20 casos (16.4%) de resistencia a los antibióticos carbapenémicos. **Conclusiones:** La edad media de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos fue de 46 años. El tiempo de hospitalización más frecuente fue de 8 días. La mitad de los pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos eran de sexo masculino. De esta familia de antibióticos, el imipenem fue el antibiótico más utilizado en la unidad de cuidados intensivos. Solamente se realizó cultivo bacteriológico a 122 pacientes (35%) y de estos se encontró 20 casos (16%) de resistencia a los carbapenémicos.

Palabras clave: Antibiótico carbapenémico, unidad de cuidados intensivos, resistencia bacteriana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo general.....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3. MARCO TEÓRICO.....	4
3.1 Generalidades.....	4
3.2 Carbapenémicos.....	4
3.3 Desarrollo de carbapenémicos.....	5
3.4 Estructura química.....	6
3.5 Mecanismo de acción.....	7
3.6 Metabolismo y farmacocinética.....	8
3.7 Uso clínico.....	9
3.8 Presentación y dosificación.....	14
3.9 Efectos adverso.....	15
3.10 Mecanismos de resistencia.....	16
3.11 Efectos secundarios.....	20
3.12 Actividad antibacteriana.....	21
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	23
4.1 Tipo y diseño de la investigación.....	23
4.2 Unidad de análisis.....	23
4.3 Población y muestra.....	23
4.4 Selección de los sujetos a estudio.....	24
4.5 Definición y operacionlización de las variables.....	25
4.6 Técnica, procedimientos e instrumentos para la recolección de datos.....	28
4.7 Procesamiento y análisis de datos.....	30
4.8 Límites de la Investigación.....	31
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	31

5. RESULTADOS.....	32
6. DISCUSIÓN.....	34
7. CONCLUSIONES.....	39
8. RECOMENDACIONES.....	40
9. APORTES.....	41
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
11. ANEXOS.....	45

1. INTRODUCCIÓN

Un carbapenem es el antibiótico lactámico beta ideal para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias, porque es resistente a la destrucción por la lactámase beta producida por esos microorganismos, también es el tratamiento ideal de infecciones causadas por lactámase beta de espectro ampliado producidas por microorganismos gramnegativos, grampositivos y anaerobios. Los carbapenémicos están indicados para infecciones causadas por microorganismos susceptibles que son resistentes a otros fármacos lactámicos beta y para el tratamiento de infecciones mixtas, aerobias y anaerobias.¹

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, de modo que cada vez que se pone en uso un nuevo agente antimicrobiano (AAM) en la práctica clínica, el laboratorio de microbiología detecta cepas resistentes, que se define como aquella que es capaz de multiplicarse en presencia de concentraciones mayores que las alcanzadas con dosis terapéuticas.¹

Los carbapenem fueron los agentes antibacterianos contra los cuales no existía resistencia pero a lo largo de los últimos años se ha observado un incremento en la resistencia de estos microorganismos en todo el mundo y en Guatemala.²

En una revista realizada por la asociación de medicina interna de Guatemala en el año 2015 reportó un incremento de la resistencia bacteriana en bacilos gramnegativo del tipo Enterobacterias a nivel hospitalario y comunitario, por el mecanismo de producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o con la expresión del gen AMPc, que provocan resistencia a la mayoría de los betalactámicos disponibles, siendo la principal alternativa terapéutica, el uso de carbapenems.³ Al igual y como sucedió previamente por el uso masivo de cefalosporinas y quinolinas de tercera generación en los últimos 20 años, fue obligando a utilizar de manera creciente los carbapenems, y en Guatemala en particular: imipenem, meropenem y ertapenem.²

Guatemala fue el primer país de América Latina en donde se confirmó en diciembre del 2011 la primera bacteria productora de la carbapenemasa (*Klebsiella pneumoniae* del tipo NDM1), además desde esa fecha se han detectado bacterias tipo KPC o VIM, dos de los genes que marcan el subtipo de carbapenemasa que los bacilos gramnegativo pueden producir⁴, a partir de ese hallazgo la

Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta para la vigilancia y detección de estas cepas que aumentan la morbilidad y la mortalidad por infecciones asociadas a los cuidados sanitarios.⁵

En el 2002 realizó un estudio en el Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala en donde 50% de las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a meticilina, por lo que requieren tratamiento con vancomicina. Asimismo, la resistencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, representada por cepas productoras de BLEE, sobrepasa el 40%, y la resistencia de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* a quinolonas, carbapenems, ceftazidima y cefepima es de más de 30%. Además las infecciones nosocomiales más comunes, como las neumonías nosocomiales en salas de cuidados intensivos y las bacteriemias, aumentan sustancialmente los costos de la atención.⁶

El presente estudio determinó las características de uso de antibióticos carbapenémicos en la unidad de cuidados intensivos con lo cual se utilizaron los datos obtenidos de los expedientes clínicos de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos entre 13 a 80 años que utilizaron carbapenémicos de enero a diciembre de 2015.

El propósito de este estudio fue describir las características de la población en quienes se utiliza antibióticos carbapenémicos tales como edad, sexo y procedencia, asimismo describir las características del tratamiento y la forma de utilización de estos antibióticos en algunos hospitales nacionales fuera del área metropolitana de Guatemala.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Describir las características de uso de antibióticos carbapenémicos en pacientes adultos de las unidades de cuidados intensivos de los Hospitales: Nacional de Escuintla, Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala y Nacional de Amatitlán durante el periodo de enero a diciembre de 2015.

2.2 Objetivos específicos

- Describir las características de la población en que se utilizan antibióticos carbapenémicos según datos generales (edad, sexo, procedencia) y características del tratamiento (tiempo de hospitalización, indicación del tratamiento, dosis, antibiótico usado, duración del tratamiento y continuación del tratamiento).
- Verificar la presencia de cultivo previo al inicio de tratamiento con carbapenémicos.
- Identificar la sensibilidad a antibióticos carbapenémicos en los cultivos positivos.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Generalidades:

Los antibióticos carbapenémicos desempeñan un papel importante en nuestro arsenal antibiótico.⁷ De los cientos de diferentes betalactámicos, los carbapenémicos poseen el espectro más amplio de actividad y potencia frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Como resultado de ello, se utilizan a menudo como agentes de última línea o antibióticos de último recurso cuando los pacientes con infecciones se vuelven gravemente enfermo o cuando albergan bacterias resistentes. Desafortunadamente varios estudios recientes muestran claramente que la resistencia a carbapenémicos está aumentando en todo el mundo.⁸ En Guatemala la OPS/OMS recomienda que las cepas sospechosas de carbapenemasa sean enviadas al laboratorio nacional de salud para su confirmación.^{9, 10}

3.2 Carbapenémicos

Son antimicrobianos betalactámicos que contienen un anillo lactámico beta fusionado y un sistema de anillos de cinco miembros que difieren de las penicilinas en que están insaturados y contienen un átomo de carbono en lugar del azufre. Poseen un espectro de actividad más amplio que casi todos los otros antibióticos betalactámicos.¹¹

Estos son derivados de las tienamicinas, el cual es un compuesto producido por *Streptomyces cattleya*. Estos se caracterizan por estar dotados de un gran poder bactericida, una concentración mínima bactericida (CMB) próxima a la concentración mínima inhibitoria (CMI), elevada afinidad por las proteínas fijadoras de las penicilinas (Penicilin-Binding-Proteins - PBP), gran estabilidad frente a la mayoría de las β -lactamasas y un perfil de seguridad similar al de otros β -lactámicos.³ El imipenem, meropenem y ertapenem también son antibióticos que pertenecen a este grupo de antimicrobianos y presentan el mayor espectro de actividad, además de otros antibióticos que pertenecen este grupo como son: aztreonam, doripenem, faropenem, panipenem.

3.3 Desarrollo de carbapenémicos

A finales del año de 1960 cuando aparecieron las betalactamasas bacteriana y amenazaron el uso de la penicilina se inició la búsqueda de inhibidores de betalactamasa.⁸

En 1976 se descubrieron los primeros inhibidores de betalactamasas, siendo este el ácido olivánico; estos eran productos naturales producidas por la bacteria *Streptomyces clavuligerus* grampositivos. Debido a la inestabilidad química y la pobre penetración en la célula bacteriana, los ácidos olivánicos no se volvieron a utilizar, pero poco después se descubrieron 2 inhibidores de la betalactamasa: el ácido clavulánico de *Streptomyces clavuligerus*, el primer inhibidor de la betalactamasa clínicamente disponible y la tienamicina a partir de *Streptomyces Cattleya*. La tienamicina fue el primer “carbapenem” y finalmente fue el padre o el compuesto modelo para todos los carbapenémicos.⁸

El desarrollo de los carbapenémicos inicia cuando Alberts-Shonberg y colaboradores descubren la estructura de la tienamicina, producto del metabolismo del microorganismo *Streptomyces cattleya*. Este primer carbapenémico con ventajosas características antibacterianas, presenta el inconveniente de ser inestable en soluciones acuosas, ser sensible a hidrólisis en medios de pH superiores a 8.0 y ser altamente reactivo a sustancias nucleofílicas tales como la hidroxilamina y cisteína entre otras. Estas circunstancias impulsaron el desarrollo de un derivado con propiedades más estables denominado: N-forminidoil tienamicina o Imipenem.

El primer carbapenem comercialmente disponible fue imipenem-cilastatina, que por sus características se convirtió en uno de los antimicrobianos más útiles en el tratamiento de múltiples infecciones graves, fundamentalmente en el ámbito nosocomial (infecciones polimicrobianas, causadas por bacterias multirresistentes etc.).

El uso del imipenem en humanos data desde 1985, pero en este caso la desventaja radica en que este compuesto es susceptible a la actividad hidrolítica de la enzima renal dehidropeptidasa 1 (DHP-1), por lo que se desarrolla una combinación con la cilastatina, cuya función es inhibir la DHP-1. Luego en 1996 la FDA autorizó el uso inyectable del meropenem, una potente droga contra un amplio rango de bacterias gramnegativas, grampositivas y altamente estable ante la acción de la DHP-1.

Posteriormente comercializaron el ertapenem cuyo uso clínico inicia en 2001 y se caracteriza por ser altamente efectivo contra bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido y de altos niveles de la enzima AmpC. En el 2009 se autoriza el doripenem que representa el carbapenémico más reciente, y al igual que el meropenem es estable ante la acción de las DHP.¹²

3.4 Estructura química

Al igual que las penicilinas, la estructura básica de los carbapenémicos, consiste en un anillo β -lactámico, que le proporciona afinidad por las PBP, unido a un anillo de cinco miembros (tiazolidina). Difieren de ellas y se caracterizan químicamente por poseer un átomo de carbono que sustituye al azufre en posición C1 de la tiazolidina y un enlace no saturado entre las posiciones 2 y 3 del anillo pentamérico (anillo carbapenem, que amplía el espectro y aumenta la potencia). Estas modificaciones condicionan una mayor afinidad por las PBP diana, un incremento de la potencia y un amplio espectro antibacteriano. El primer representante fue la tienamicina, un compuesto químicamente inestable, pero con gran actividad antibacteriana y amplio espectro. La N-formidoil tienamicina o imipenem, es un derivado estable de la tienamicina; presenta un elevado metabolismo renal, se inactiva por la dehidropeptidasa I (DHP-I), una carbapenemasa humana, que requiere zinc como cofactor, localizada en la superficie luminal de las células del túbulo proximal, dando lugar a una escasa eliminación urinaria de imipenem y a la formación de productos nefrotóxicos que en animales conduce a una necrosis aguda del túbulo proximal.

Para resolver estos inconvenientes se desarrolló cilastatina, un inhibidor de la DHP-I, que presenta, en el hombre, una vida media sérica semejante a la del imipenem. La administración conjunta en proporción 1:1, bloquea el metabolismo renal de imipenem, permitiendo el aumento de su concentración y también la concentración plasmática y el área bajo la curva (ABC) en comparación con la misma dosis administrada sin cilastatina. Posteriormente se ha desarrollado meropenem que se administra sin inhibidor enzimático por ser estable a la DHP-I debido a la introducción de un grupo metilo en posición 1. Las diferencias fundamentales entre los distintos carbapenems dependen de las cadenas laterales en C2 y C6. Meropenem e imipenem poseen en C6 la misma cadena lateral hidroxietilo en configuración trans que protege al anillo β -lactámico otorgándole una elevada estabilidad frente a las β -

lactamasas. Sin embargo, el meropenem se diferencia de imipenem, por la presencia de un grupo β -metilo en posición C1 que confiere a la molécula estabilidad frente a la dehidropeptidasa renal 1 y por la configuración estereoquímica de la cadena lateral en C2 (dimetil carbomoilpirrolidinetio) que incrementa la actividad frente a gramnegativos (Enterobacterias y Pseudomonas) y puede además explicar también la reducción del efecto proconvulsivo observado en imipenem/cilastatina.

3.4.1 Síntesis de carbapenémicos:

Los productos naturales (L, Cys, L-Val, ácido adipico L- alfa amino, y S- adenosil- Met) se utiliza a menudo como material de partida. Una vez un carbapenem este desarrollado y tiene una configuración R en C-8, es trans alrededor del enlace C-5-C-6, y tiene un grupo metilo en C-1 y una hidroxietilo en C-6, la mayoría de las modificaciones son en la cadena lateral R1 (en la posición C-2). Los carbapenemicos difieren de otros betalactámicos en las cadenas laterales R2 y R1.⁸

3.5 Mecanismo de acción:

Al igual que los demás β -lactámicos, los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano que es una estructura esencial en la pared celular de las bacterias. Estas enzimas se denominan PBPs (penicillin binding protein, por sus siglas en inglés) y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas. Cada antibiótico β -lactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP. Se conoce que en bacterias gramnegativas los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por PBPs de alto peso molecular y la diferencia de esta afinidad es lo que determina la capacidad antimicrobiana de cada carbapenémico. Para que el carbapenémico pueda ejercer su función debe llegar a su sitio blanco. En el caso de las bacterias grampositivas las cuáles no presentan membrana externa es de manera fácil. A diferencia de las bacterias gramnegativas debe primero atravesar la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMPs (outermembrane protein, por sus siglas en inglés). Una vez en el sitio son capaces de inhibir la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que al unirse a residuos de serina que forman parte de las PBPs impiden que la pared bacteriana se ensamble adecuadamente dando como resultado el debilitamiento de ésta y en última instancia la lisis de la célula bacteriana. Su capacidad antimicrobiana depende de la

estructura y tiempo de acción de cada carbapenémico, estas son condiciones que hacen que su acción ante las diferentes bacterias sea diferente.

Se ha descrito que en el caso de la *P. aeruginosa* el Imipenem es menos bactericida que el meropenem o doripenem, o en *Listeria monocytogenes* meropenem y ertapenem se comportan como bacteriostáticos.¹²

Por otra parte el imipenem, a semejanza de otros antibióticos betalactámicos, se une a proteínas fijadoras de penicilina, entorpece la síntesis de la pared bacteriana y causa la muerte de microorganismos sensibles, es muy resistente a la hidrólisis por parte de casi todas las betalactamasas.¹¹

3.6 Metabolismo y farmacocinética:

Los carbapenémicos son medicamentos que no se absorben por vía oral, por lo que deben ser administrados parenteralmente. La unión del imipenem y meropenem a proteínas plasmáticas es de manera débil a diferencia del doripenem y ertapenem que lo hacen de manera fuerte. Los carbapenémicos tienen buena distribución corporal, sobre todo a nivel del sistema nervioso central, peritoneo y riñón. Su forma de excreción es principalmente por la orina, una parte por la bilis y heces fecales, de ahí su pobre efecto sobre la flora intestinal. La vida media varía desde una hora para el imipenem hasta 24 horas para el ertapenem. Como para el resto de los β -lactámicos, su acción depende del tiempo de permanencia por encima de la concentración mínima inhibitoria, pero a diferencia de otros poseen un efecto post-antibiótico prolongado frente a bacilos gramnegativos, lo que determina que el intervalo entre dosis sea de seis a ocho horas, mucho más largo que su vida media.¹²

Las propiedades farmacocinéticas de imipenem y meropenem son semejantes. Tras la administración intravenosa de 1 g de meropenem e imipenem se alcanzan concentraciones séricas máximas (C_{máx}) de 61,6 y 69,9 mg/l, y unas vidas medias plasmáticas de 0,98 y 1,1 horas, respectivamente. Los aclaramientos plasmáticos totales (lineales y proporcionales al grado de filtración glomerular) son de 188 y 183 ml/minuto y el volumen de distribución en el estado estacionario de 12,5 y 14,5 litros, respectivamente. El aclaramiento renal es de 139 y 135 ml/minuto respectivamente, y la proporción de dosis de ambos antibióticos recogida en orina es de aproximadamente el 75%. La administración intravenosa rápida es bien tolerada en el caso de meropenem, pero la infusión rápida de imipenem provoca náuseas y vómitos.

No se absorben tras la administración oral dada su inestabilidad en jugo gástrico. Los carbapenémicos actualmente comercializados penetran de forma adecuada en la mayor parte de los fluidos y tejidos corporales, sin embargo, el acceso de imipenem-cilastatina a líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitado. La administración de altas dosis puede provocar convulsiones (hasta un 33% durante el tratamiento de meningitis en niños), en particular en aquellos pacientes con enfermedad neurológica de base o función renal disminuida. En las meningitis, meropenem alcanza niveles en LCR superiores a las CMI de los agentes causales habituales, no habiéndose detectado efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC). Los carbapenémicos se eliminan por hemodiálisis pero no lo hace completamente cilastatina.

El imipenem se administra por vía parenteral, se difunde bien a todos los tejidos incluso al líquido cefalorraquídeo. Se excreta por la orina, al combinarlo con cilastatina se elimina sin metabolizar en un 69-75%.

3. 7 Uso clínico

Antes de comenzar a hablar del uso clínico, es importante resaltar algunos conceptos que nos ayudaran a entender. Entre ellos:

Bacteriemia: Es la presencia de bacterias vivas en la sangre.

Infección: Es la sospecha o confirmación de germen patógeno o un síndrome clínico asociado con alta posibilidad de ser infeccioso.

Sepsis: Es la respuesta inflamatoria desencadenada por una infección documentada (cultivo o tinción de gram en sangre, esputo, etc.)

Sepsis Severa: Es una sepsis más un signo de disfunción o hipoperfusión de algún órgano, esto incluye piel moteada, tiempo de relleno capilar mayor de tres segundos, diuresis menor de 0.5 ml/kg/hora o necesidad de terapia sustitutiva renal, lactato mayor a 2 mmol/l, disminución del nivel de conciencia o electroencefalograma anormal y plaquetas menor de 100,000/ml o coagulación intravascular diseminada.

Shock Séptico: Estado de falla cardiocirculatoria por inadecuada perfusión tisular que resulta en déficit de O₂ y de nutrientes en las células y en acumulación en productos de desecho, los cuales significan alteración metabólica disfunción y finalmente, lisis celular.

Fallo multiorganico: Cualquier combinación de coagulación intravascular diseminada, distress respiratorio, falla renal aguda, disfunción hepática y del sistema nervioso central.

Debido a su amplio espectro antibacteriano, que cubre bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias, los carbapenémicos son útiles para tratar una gran variedad de infecciones, como bacteriemias, infecciones óseas y de tejidos blandos, obstétrica y ginecológica, infecciones urinarias complicadas, sepsis intraabdominal y neumonía. El doripenem, imipenem o meropenem son apropiados sobre todo para el tratamiento de infecciones causadas por Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas, incluidas las productoras de betalactamasa de espectro extendido y las productoras de AmpC, como *S. marcescens*, *Providencia* spp., *C. Freundii* y *Enterobacter* spp.; para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa*, como tratamiento empírico en casos graves en pacientes tratados previamente con múltiples antibióticos; y para el tratamiento de infecciones polimicrobianas en las que si no serían necesarias pautas de varios fármacos con un mayor coste o unos efectos secundarios potencialmente más graves. Un carbapenem (distinto al ertapenem) es un fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*, que son sensibles a los carbapenémicos, aunque la resistencia a estos antibióticos es un problema creciente.

Por lo general, el doripenem, imipenem y meropenem son equivalentes e intercambiables desde el punto de vista terapéutico en la mayoría de las situaciones clínicas. Sin embargo, debido a que los mecanismos de resistencia pueden ser diferentes para el imipenem (que es ligeramente más inestable frente a betalactamasa, se afecta sobre todo por la inhibición de OprD, pero no es un sustrato de las bombas de expulsión de múltiples fármacos) y el doripenem o el meropenem (que son sustratos de la bomba de expulsión de múltiples fármacos, pero se afectan menos por la inhibición de OprD), la resistencia al imipenem no siempre es predictiva de resistencia al doripenem o al meropenem, y viceversa. El doripenem y el meropenem son ligeramente más activos contra los bacilos gramnegativos y el imipenem es más activo contra *E. faecalis*. El doripenem y el meropenem son ligeramente más activos contra los bacilos gramnegativos y el imipenem es más activo contra *E. faecalis*. El doripenem es el carbapenémico más activo contra *P. aeruginosa*; el ertapenem tiene una escasa actividad contra *P. aeruginosa* y

Acinetobacter spp. Las CMI del doripenem, imipenem y meropenem para las cepas sensibles de Acinetobacter spp. Son similares. El doripenem, imipenem y meropenem son adecuados para usarlos con el tratamiento de las infecciones nosocomiales porque son activos contra P. aeruginosa y Acinetobacter spp. Al igual que sucede con otros antibióticos, el tratamiento en monoterapia para las infecciones graves por P. aeruginosa con inóculos bacterianos grandes (p. ej. Neumonía) puede acompañarse de la aparición de resistencia. No está claro si la aparición de resistencia puede evitarse y mejorar el pronóstico con un tratamiento combinado, pero se puede plantear en el tratamiento de infecciones graves causadas por P. aeruginosa. Stenotrophomonas maltophilia tiene resistencia intrínseca a todos los carbapenémicos. El meropenem es el único antibiótico de este grupo aprobado por la Food and Drug Administración estadounidense para el tratamiento de la meningitis bacteriana. Es un derivado dimetilcarbamoílico piroldinílico de la tienamicina; no necesita ser administrado con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal. Su toxicidad es similar a la del imipenem, salvo porque tiene menos probabilidades de causar crisis convulsivas (0.5% de los pacientes tratados con meropenem, y 1.5% de los tratados con imipenem, presentaron crisis convulsiva). Su acción in vitro es semejante a la del imipenem y es activo contra algunas cepas de P. aeruginosa resistentes a este, pero muestra menor actividad contra cocos grampositivos. La experiencia clínica con el meropenem demuestra equivalencia terapéutica con el imipenem.¹¹

El imipenem muestra un efecto excelente in vitro contra muy diversos microorganismos aerobios y anaerobios; Estreptococos (incluso S. pneumoniae resistente a penicilina), enterococos (excepto E. faecium y cepas resistentes a penicilina que no producen betalactamasa), estafilococos (incluidas las cepas que generan penicilinasas) y Listeria son sensibles. A pesar de que algunas cepas de estafilococo resistentes a meticilina son sensibles, muchas no lo son. Es excelente la actividad contra las Enterobacteriaceae, incluidos los microorganismos resistentes a cefalosporina, en virtud de la expresión de lactamasas beta de aspecto extendido, sean cromosómicas o plasmídicas. Inhiben muchas cepas de Pseudomonas y Acinetobacter. Son muy sensibles los anaerobios, entre ellos B. fragilis.

El imipenem en su concreto debería evitarse por su tendencia a causar crisis comiciales. La combinación de imipenem- cilastatina resulta muestra eficacia contra

muy diversas infecciones, incluidas las vías urinarias y de la porción inferior de las vías respiratorias; intraabdominales y del aparato reproductor de la mujer, y en piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones. La combinación medicamentosa parece ser útil especialmente en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes a cefalosporinas, como *Citrobacter freundii* y especies de *Enterobacter*. Sería prudente utilizar imipenem para el tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados que han recibido en fecha reciente otros antibióticos betalactámicos, debido al riesgo aumentado de infección por bacterias resistentes a cefalosporina, penicilina, o a las dos. El imipenem no debe utilizarse como monoterapia para infección por *P. aeruginosa*, dado el riesgo de aparición de resistencia durante la terapéutica.¹¹

La dosis recomendada en adultos del imipenem para los pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 50ml/min es de 250-500 mg/6-8 h por vía intravenosa (i.v). La dosis pediátrica es de 15-25 mg/kg/6-8 h. La dosis recomendada en adultos de meropenem para los pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 50ml/min es de 500-1,000 mg/8h. Por vía i.v., aunque dosis de 6g/día parecen ser seguras. La dosis pediátrica es de 20-40 mg/kg y la dosis más alta está indicada para el tratamiento de la meningitis, cada 8 hora. Se requieren ajustes posológicos de cualquiera de los fármacos cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 50ml/min. La dosis recomendada del doripenem es de 500mg i.v. cada 8 horas para los pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 50ml/min. Si este aclaramiento es de 30-50 ml/min la dosis será de 250mg/8. Y si es de 10-30 ml/min será de 250mg/12 h.

El ertapenem no incluye en su espectro a patógenos eminentemente nosocomiales por lo que está indicado en infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario, en lo contrario, doripenem muestra más actividad intrínseca que otros carbapenémicos en enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y AmpC, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otros no fermentadores y anaerobios.^{13, 14, 15}

Por tanto ertapenem difiere de los otros carbapenémicos en dos aspectos esenciales: tiene una semivida que permite una posología única diaria y por tanto su actividad contra *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* es relativamente mala. Su espectro de actividad contra grampositivos, Enterobacteriaceae y anaerobios lo convierte en un fármaco

atractivo para utilizarlo para el tratamiento de las infecciones intraabdominales, obstétricas y ginecológicas, la neumonía extrahospitalaria, infecciones complicadas de la piel y los anejos cutáneos, así como infecciones urinarias. Al igual que todos los carbapenémicos, el ertapenem tiene una excelente actividad antianaerobios, por lo que es especialmente útil en una pauta de dosis única diaria para las infecciones polimicrobianas. El ertapenem es activo contra Enterobacteriaceae productora de AmpC y de betalactamasa de espectro ampliado, y se puede usar para las infecciones causadas por estos microorganismos. Aunque penetra en el LCR, el ertapenem no está aprobado para el tratamiento de la meningitis bacteriana. La dosis recomendada en adultos de ertapenem o en pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 30ml/min es de 1,000 mg por vía i.v. o i.m. una vez al día, o de 500mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 30ml/min o que estén en diálisis.¹⁶

El aztreonam es un compuesto betalactámico monocíclico aislado de *chromobacterium violaceum*. Este interactúa con proteínas fijadoras de penicilina, de los microorganismos sensibles, e induce la formación de estructuras bacterianas filamentosas largas. El compuesto es resistente a muchas de las lactamasas beta elaboradas por varias de las bacterias gramnegativas. La acción antimicrobiana del aztreonam difiere de la de otros antibióticos betalactámicos y se asemeja muy íntimamente a la de un aminoglucosido. El aztreonam posee actividad únicamente contra bacterias gramnegativas; carece de actividad contra bacterias grampositivas y microorganismos anaerobios. Sin embargo, es excelente sus actividad contra Enterobacteriaceae como lo es contra *P. aeruginosa*. También es grandemente activo in vitro contra *H. influenzae* y gonococos.

El aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa y sus concentraciones máximas en plasma son de 50 mcg/ml; en promedio, después de aplicar por vía intramuscular una dosis de 1 g. La semivida es de 1.7h y gran parte del fármaco se recupera en estado original en la orina. La vida mencionada se prolonga unas 6 h en anéfricos el cual suele ser bien tolerado. Las personas alérgicas a las penicilinas o las cefalosporinas no reaccionan al aztreonam, con excepción de la ceftazidima.¹¹

3.8 Presentación y dosificación

Imipenem, en forma de monohidrato, se presenta unido a cilastatina (sal sódica) en proporción 1:1 en viales de 250 y 500mg para administración intravenosa con un contenido en sodio de 0,8 a 1,6 mEq respectivamente y en viales de 500 mg con un contenido en sodio de 1,5 mEq, para administración intramuscular. Esta última contiene lidocaína para favorecer la tolerancia local. El meropenem se presenta en forma de meropenem trihidrato en viales de 250, 500 y 1.000 mg. La posología y duración del tratamiento se establecerá dependiendo de la etiología, en cuanto al tratamiento empírico 1g cada 8 horas con duración de la respuesta clínica e individualizada, localización y gravedad de la infección y del estado del paciente.¹⁷ Imipenem/cilastatina se administra en perfusión intravenosa en tiempo no inferior a 20-30 minutos. Para reconstruir los viales se utilizarán 50 ml de diluyente, si la dosis a utilizar es de 250 mg, y de 100 ml si es de 500 mg. Si durante la administración se presentan náuseas, se debe reducir la velocidad de infusión. La dosis que se va a emplear estará determinada por la gravedad del cuadro, no excediendo en ningún caso de 50 mg/kg/día (máximo 4 g/día). En infecciones leves, se administrará 250 mg/6 h, en las moderadas o graves de 500 mg a 1 g/6-8 h y en el caso de situaciones extremas 1 g/6 h. En pacientes con insuficiencia renal, se administrará en dosis divididas, basándose en la función renal, peso corporal y sensibilidad del patógeno. No será necesario disminuir las dosis en pacientes con índice de depuración de creatinina 20 ml/min/1,73 m². En pediatría, no se utilizará imipenem/cilastatina en cuadros de meningitis (sí será posible en situaciones de sepsis si no existe sospecha de meningitis).

La presentación intramuscular a dosis de 500 ó 750 mg cada 12h (dosis máxima 1,5 g/día). Meropenem se utiliza en dosis de 500- 2.000 mg/día (10-100 mg/kg). Es posible administrarlo cada 12 h en las infecciones urinarias, 500 mg cada 8-12h en las respiratorias y 2 g cada 8 h en las meningitis y en los pacientes neutropénicos. Será necesario adecuar la dosis cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 51 ml/min, por ello se administrará una dosis completa cada 12 h cuando esté situado entre 26 y 50 ml/min; la mitad de la dosis cada 12 h si se encuentra entre 10 y 25 y media dosis cada 24 h si es inferior a 10. ¹⁸

La dosis habitual de aztreonam en las infecciones graves des de 2 g cada 6 a 8 h. esta dosis se reduce en los pacientes con insuficiencia renal. Se le ha utilizado con éxito en el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Una de sus características más notable es la reacción cruzada alérgica tan reducida con los betalactámicos, con la posible excepción de la ceftazidima, con la que posee una similitud estructural considerable. Por tanto, el aztreonam es de gran utilidad para el tratamiento de las infecciones por gramnegativos que normalmente se sometían a algún betalactámico si no fuera por el antecedente de una reacción alérgica previa.¹¹

3.9 Efectos adversos:

Las reacciones beneficiosas y adversas a la farmacoterapia pueden describirse entre dosis/ respuesta. Los fármacos bien tolerados poseen un margen amplio llamado cociente terapéutico, índice terapéutico o ventana terapéutica.¹⁹

El perfil de toxicidad es similar salvo en el sistema nervioso central. Las reacciones adversas más habituales son náuseas, cefaleas, diarrea, vómitos, flebitis, exantema y prurito. La toxicidad neurológica, aunque rara, es más frecuente tras la administración de imipenem/cilastatina. La aparición de convulsiones con meropenem, ertapenem y doripenem es escasa y similar a la que se observa con otros antimicrobianos. Se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, prueba de Coombs positiva, eosinofilia o trombocitos y bioquímicas como incrementos moderados y transitorios de transaminasas o fosfatasa alcalina. Hay alergenidad cruzada entre los carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas ante alguno de estos antimicrobianos. En el caso del doripenem otros efectos adversos comunicados durante la fase de post comercialización son necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome de Steven-Johnson. No se han realizado estudios en embarazadas, por lo que no está indicado su uso durante este período, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos para el feto o que no haya otra alternativa terapéutica. Se excretan por la leche materna, por lo que se aconseja suspender la lactancia cuando se precise su uso clínico.¹²

Los efectos adversos más frecuentes de los carbapenémicos tienden a ser más comunes con el imipenem.²⁰ Las más frecuentes son nausea y vomito (1 a 20%) diarrea, exantemas y reacciones en los sitios de administración en solución, además

se han observado convulsiones hasta en 1.5% de los pacientes, en particular cuando se usan dosis altas en individuos con lesiones de SNC y en quienes tienen insuficiencia renal.²¹ Las personas alérgicas a otros antibióticos betalactámicos beta pueden tener reacciones de hipersensibilidad al recibir imipenem.¹¹

3. 10 Mecanismos de resistencia:

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos esta mediada por cuatro mecanismos distintos 1) producción de una betalactamasa que hidroliza los carbapenémicos (así como otros betalactámicos), 2)disminución de la permeabilidad, debido sobre todo a la ausencia de OprD en las bacterias gramnegativas, por lo general asociada a la producción de una betalactamasa, 3) expulsión del fármaco a través de la membrana externa en las bacterias gramnegativas y 4) producción de una PBP diana alterada o de baja afinidad. Los tres primeros mecanismos han sido bien descritos en bacterias gramnegativas mientras que el último en bacterias grampositivas y casos puntuales en bacterias gramnegativas. La adquisición de estos mecanismos origina que la resistencia con frecuencia sea cruzada, pero hay excepciones donde una bacteria puede ser sensible a un carbapenémico y resistente a otro, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a Imipenem y resistentes a meropenem y doripenem.¹²

La resistencia en las bacterias gramnegativas suele ser una interacción en la que intervienen la alteración de la entrada del fármaco, su expulsión y una betalactamasa que no necesita ser especialmente eficaz si la entrada del fármaco es lo bastante lenta. Todo ello en conjunto produce una concentración del fármaco en el espacio periplásmico que es demasiado baja para inactivar las PBP diana.

Los carbapenémicos sufren hidrólisis por las enzimas de la clase B de Ambler, estas son unas metaloenzimas dependientes de zinc presentes en *Stenotrophomonas maltophilia*, algunos *Bacillus* spp. (p. Ej. *B. cereus* y *B. anthracis*) y otras especies. Las carbapenemasas de clase A (enzimas KPC-1, KPC-2 y KPC-3), denominadas así por su identificación en cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenem, se han convertido en un mecanismo destacado de resistencia a los carbapenémicos entre las Enterobacteriaceae, incluida *E. coli*.

La menor producción o ausencia de OprD por selección para mutación es responsable de la aparición de resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa*,

Enterobacter spp. Y otras bacterias gramnegativas, a menudo junto con la expresión de betalactamasa o la sobreexpresión de una bomba de expulsión. La resistencia al imipenem suele reducir también la actividad de otros carbapenémicos (y viceversa), aunque las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del doripenem y el meropenem aún puede estar en el rango de sensibilidad, lo que sugiere que algunos carbapenémicos puede que utilicen mecanismos distintos de la OprD para entrar en la célula.

El doripenem, ertapenem y el meropenem, pero no el imipenem, son sustratos para el sistema de expulsión de múltiples fármacos MexA-MexB-OprM, que está presente en *P. aeruginosa*, MexB es una proteína de tipo bomba de expulsión de la membrana citoplásmica unida mediante MexA a una proteína de la membrana externa, OprM, a través de la cual el doripenem, ertapenem, meropenem, las penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas pueden expulsarse de la célula. La sobreexpresión de este sistema de expulsión eleva las CMI del doripenem, ertapenem, pero no del imipenem.

La producción de una o varias PBP de baja actividad es el mecanismo de la resistencia a la clase de los betalactámicos, incluida la resistencia a carbapenémicos, de los neumococos resistentes a penicilina y los estreptococos del grupo viridans, los estafilococos resistentes a meticilina y los enterococos resistentes a ampicilina (no productores de betalactamasa), sobre todo *Enterococcus faecium*, de alto nivel. La alteración de la expresión de PBP también puede contribuir a la resistencia de *P. aeruginosa*.¹⁶

Existe una distinción entre la resistencia a carbapenems en barras de cocos grampositivos y gramnegativos. En cocos grampositivos, la resistencia a carbapenémicos es típicamente el resultado de sustituciones en las secuencias de aminoácidos de PBP o de adquisición y producción de un nuevo carbapenem, resistente a PBP. La expresión de betalactamasa y bombas de salida, así como la pérdida de porinas y alteraciones en las PBP, están asociados con la resistencia a carbapenem en bacilos gramnegativos.⁸

3.10.1 Producción de betalactamasa.

Las beta-lactamasas son un importante mecanismo de resistencia a antibióticos empleados por las bacterias; estas enzimas periplásmicas hidrolizan los antibióticos β -lactámicos, impidiendo que la droga llegue al objetivo PBP. Las beta-lactamasas se clasifican en cuatro clases distintas sobre la base de similitudes estructurales (clases A, B, C, y D) o cuatro grupos basados en la hidrólisis y el inhibidor de perfiles (1 a 4). La clase B beta-lactamasas utilizan Zn^{2+} para inactivar los betalactámicos, y todos son carbapenemasas. Las clase A, C, y D beta-lactamasas utilizan la serina como un nucleófilo para hidrolizar el enlace β -lactámico. Existen dos betalactamasas que con mayor frecuencia pueden llevar a resistencia a los carbapenem y estas son las del grupo AmpC y las carbapenemasas.^{2, 22}

3.10.1.1 Criterios para la clasificación de betalactamasas

Actualmente se conocen varios cientos de betalactamasas, cuyo número aumentan cada vez más por lo que existen criterios para clasificarlos según:

- a) *especificidad de sustrato*: la capacidad relativa de hidrólisis de bencilpenicilina cefaloridina determina que una enzima se clasifique como penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas.
- b) *clase molecular*: se establece a partir de comparaciones de las secuencias de aminoácidos de las proteínas y tiene valor filogenético real.
- c) *Susceptibilidad o inhibidores*: se incluyen, con valor clasificatorio, la inhibición por EDTA y por ácido clavulánico.²³

3.10.1.2 Consideraciones de carbapenemasas.

Varias carbapenemasas de la clase A beta-lactamasas (es decir, KPC-2, SME-1, y NMCA) han sido cristalizadas, estas enzimas poseen un conjunto distintivo de los residuos del sitio activo que son sospechosos de estar involucrados en la hidrólisis de los carbapenems.

Los carbapenémicos pueden comportarse como sustratos "lentos" o inhibidores de carbapenemasas (serina) beta-lactamasas, esto sirve como un punto de interés en estos compuestos y se suma a su función dual (es decir, inhibe la PBP y betalactamasas). Muchos de clase A beta-lactamasas son susceptibles a la inhibición

por el ácido clavulánico. Por el contrario, toda clase C y la mayoría de la clase D betalactamasas no son inhibidas por el ácido clavulánico. Sin embargo, la clase A y C y ciertas enzimas de la clase D son inhibidas por los carbapenems.⁸

3.10.2 Cambios de la proteína de membrana externa

Las proteínas de membrana externa (OMP) se agrupan en cuatro grandes familias: 1) porinas general no específica, 2) porinas-sustrato específico, 3) porinas cerradas, y 4) porinas de flujo de salida. Las porinas permiten el paso de moléculas de $\leq 1,500$ Da. Las porinas general no específica, sustrato específico, y las porinas de flujo de salida son las principales familias que intervienen en la resistencia a los carbapenémicos. No todos los carbapenem interactúan con OMP de la misma manera; algunos OMP se ven afectados por ciertos carbapenems más que otros.⁸

Las sustituciones o disminución de la expresión de porinas de no eflujo, resulta en la disminución de la entrada de carbapenem en el periplasma que existe en *P. aeruginosa* periplasma, *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus rettgeri*, *Shigella dysenteriae*, y *Salmonella enterica*.⁸

El OprD es la porina principal cuyo papel fisiológico es el transporte de aminoácidos básicos utilizado por los carbapenémicos para la difusión en *P. aeruginosa*, es parte de una familia más grande de otros 19 porinas en *P. aeruginosa*. Ocho de los 19 están aún más estrechamente relacionada con OprD; esta participa en la absorción de los antibióticos.⁸

3.10.3 Bombas de eflujo inespecíficas

La sobreexpresión de las porinas de flujo de salida son una parte de un complejo proteína tripartita, sobre todo para *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, y *A. baumannii*. Estas bombas pueden extruir algunos carbapenems pero no en otros. La bombas de salida se agrupan en varias superfamilias: la resistencia a múltiples fármacos (SMR), la resistencia a la nodulación-división (RND), el principal facilitador (MFS), el casete de unión a ATP (ABC), y la de múltiples fármacos y el compuesto de extrusión tóxico(MATE).⁸

Las bombas de eflujo que eliminan los carbapenems en *P. aeruginosa* pertenecen a la superfamilia de RND y son un complejo de proteínas que conectan el citoplasma al

exterior de la célula. Estas máquinas complejas de proteínas tienen tres componentes principales: una bomba de membrana citoplásmica, un enlazador membrana citoplásmica periférico y un canal o flujo de salida de membrana externa porin-periplásmico. Los ligandos pueden entrar en el sistema de flujo de salida, ya sea en la interfase del citoplasma a la membrana o la interfaz de periplasma de la membrana, y una fuerza motriz de protones poder extruir activamente el ligando.⁸

Existen dos porinas de flujo de salida implicados en la resistencia carbapenem en *P. aeruginosa*: OprM y OprJ. Estas porinas de flujo de salida se reúnen con MexA, MexC, o mexX, que son enlazadores de la membrana citoplásmica periférica, y/ o bien MexB, MexD, o MexY, una bomba de membrana citoplásmica, para formar un complejo de flujo de salida completo, cuando surge una sobreexpresión de bombas de eflujo debido a una mutación en las proteínas reguladoras de la transcripción produce una resistencia a carbapenémicos.

3.10.4 Producción de una PBP diana alterada o de baja afinidad

Las mutaciones o disminuciones en la proteína PBP dan lugar a fenotipos resistentes a carbapenem. La expresión de PBP en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *P. mirabilis*, y *Rhodococcus Equi* se reduce, lo que resulta en resistencia a carbapenem. Además, las sustituciones de aminoácidos en PBP o adquisición de un PBP pueden causar resistencia carbapenem en *Haemophilus influenzae*, *B. fragilis*, *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *S. pneumoniae*, y *P. Aeruginosa*.⁸

3.11 Efectos secundarios:

El perfil de toxicidad de antimicrobianos es similar, salvo a nivel del SNC. Por lo general se toleran bien y raramente condicionan una interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas son semejantes a las que producen otros antibióticos β -lactámicos siendo las más frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, exantema y prurito. No se han realizado estudios en embarazadas por lo que no está indicada su utilización en este período, tampoco hay datos sobre la excreción por la leche materna por lo que si la utilización es imprescindible deberá suspenderse la lactancia.¹⁸

3.12 Actividad antibacteriana:

Los carbapenémicos son similares en cuanto a sus espectros antibacteriano. El doripenem, ertapenem y meropenem son ligeramente más activos contra Enterobacteriaceae que el imipenem. Todos tienen una actividad in vitro excelente contra los cocos grampositivos. Para *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina las CMI son menores de 0.05 mcg/ml, y para las cepas resistentes a penicilina la CMI para penicilina es menor o igual a 2 mcg/ml. Los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a los carbapenémicos disponibles en la actualidad.

Listeria y *Bacillus* spp., incluido *B. anthracis*, se inhiben por menos de 1mcg/ml. Las cepas sensibles al imipenem, con CMI menores o iguales a 2 mcg/ml, pero son resistentes al doripenem, meropenem y ertapenem. El imipenem es bacteriostático, no bactericida, contra los enterococos sensibles. Las cepas de *E. faecium* son resistentes a todos los carbapenémicos, *Corynebacterium* spp. Se inhiben a concentraciones menores de 1 mcg/ml.

Neisseria gonorrhoeae y *Neisseria meningitidis* son muy sensibles a los carbapenémicos, con CMI por lo general menores de 0.1 mcg/ml. Las CMI de *Haemophilus influenzae* y otros *Haemophilus* spp. Son de 0.1 mcg/ml o menores para el ertapenem y el meropenem, y de 2 mcg/ml o menores para el imipenem. La mayoría de las Enterobacteriaceae se inhiben por el imipenem a concentraciones de 1 mcg/ml o menos; algunas cepas de *Morganella* y *Proteus* tienen valores de CMI de 2-4 mcg/ml. Las correspondientes del doripenem, meropenem y ertapenem son de 0.1mcg/ml o menores. *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Providencia* spp.

Se inhiben con concentraciones de doripenem o meropenem menores de 0.1mcg/ml y con concentraciones de ertapenem menores de 0.5 mcg/ml, en comparación con concentraciones de imipenem de 2-4mcg/ml. El doripenem es el carbapenémico más activo contra *P. aeruginosa*, incluidas las cepas resistentes a las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, con CMI menores de 0.5 mcg/ml, en comparación con 1-2 mcg/ml para el meropenem. El imipenem es ligeramente menos activo, con CMI de 4-8 mcg/ml.

El ertapenem no tiene actividad contra *P. aeruginosa*. Las cepas de *Acinetobacter* spp. Sensibles a carbapenémicos se inhiben por menos de 1mcg/ml de doripenem, imipenem o meropenem, pero son resistentes al ertapenem, con CMI mayores de 8

mcg/ml. *S. maltophilia* y *Burkholderia cepacia* presentan resistencia intrínseca a todos los carbapenémicos.

Estos antibióticos son una clase muy activa contra la mayoría de las especies de anaerobios, incluidos los cocos anaerobios grampositivos, *B. fragilis*, especies no fragilis de *Bacteroides*, *Clostridium* spp. (Con excepción de *C. difficile*, que suele ser resistente), *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. *Porphyromonas* spp., y otros, con CMI de 1 mcg/ml o menores.

Nocardia spp, se inhiben por el meropenem o el imipenem. Aunque se ha analizado pocas cepas, *Actinomyces* parece ser generalmente sensible a los carbapenémicos. Estos antibióticos presentan una actividad variable contra *Mycobacterium* spp. El imipenem y el meropenem (y probablemente el doripenem también si se analizase) son muy activos contra *Bacillus anthracis*.¹⁶

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Tipo y diseño de la investigación:

Estudio descriptivo transversal.

4.2 Unidad de análisis:

4.2.1 Unidad primaria de muestreo:

Expedientes de personas de 13 a 80 años de edad de ambos sexos en quienes se utilizaron antibióticos carbapenémicos, que fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de los hospitales de Antigua Guatemala, Amatitlán y Escuintla durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2015.

4.2.2 Unidad de análisis:

Datos generales, clínicos y terapéuticos registrados en instrumento diseñado para el efecto.

4.2.3 Unidad de información:

Expediente clínico de pacientes adultos que utilizaron antibióticos carbapenémicos que fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de los Hospitales de Amatitlán, Nacional de Escuintla y Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala, obtenido en departamento de Archivo de dichos hospitales.

4.3 Población y muestra:

4.3.1 Población o universo:

Personas de 13 a 80 años de edad de ambos sexos en quienes se utilizaron antibióticos carbapenémicos, que fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de los hospitales de Antigua Guatemala, Amatitlán y Escuintla durante el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre del 2015.

4.3.2 Marco muestral:

Hospitales de Amatitlán, Nacional de Escuintla y Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala.

4.3.3 Muestra:

Para la realización de este estudio se tomará en cuenta la totalidad de la población o el universo.

4.4 Selección de los sujetos a estudio:

4.4.1 Criterios de inclusión:

- a) Expedientes de personas comprendidas en las edades entre 13 a 80 años que hayan sido hospitalizadas en la unidad de cuidados intensivos de los Hospitales de Amatitlán, Nacional de Escuintla y Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala.
- b) Personas con cualquier diagnóstico que hayan sido tratadas con antibióticos carbapenémicos.

4.4.2 Criterios de exclusión:

- a) Expedientes de personas con diagnóstico de fallo renal, porque no se excreta adecuadamente.
- b) Expedientes de personas con diagnóstico de insuficiencia hepática, porque no se metaboliza adecuadamente.

4.5 Definición y operacionalización de las variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIO DE CLASIFICACIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento ²⁴	Años cumplidos anotados en expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina de los animales o las plantas ²⁴	Género femenino o masculino anotado en expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar demográfico de donde procede una persona ²⁴	Departamento país o región de donde procede la persona anotado en expediente clínico	Cualitativa politómica	Nominal	Departamento País
Tiempo de hospitalización	Días de permanencia dentro del hospital por requerimiento médico ²⁴	Días que ha permanecido en Unidad de Cuidados Intensivos anotado en expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Razón	Días

Indicación de tratamiento	Diagnóstico por el cual fue indicado determinado tratamiento médico ²⁴	Diagnóstico médico infeccioso por el cual fue indicado el tratamiento con antibióticos carbapenémicos anotado en expediente clínico	Cualitativa Politómica	Nominal	Diagnóstico médico
Antibiótico carbapenémico utilizado	Existen varios tipos de antibióticos carbapenémicos disponibles para la terapéutica ²⁴	Antibiótico carbapenémico utilizado anotado en expediente clínico	Cualitativa Politómica	Nominal	Imipenem Meropenem Doripenem Ertapenem Aztreonam
Dosis de medicamento	Cantidad de medicamento que se administra a un paciente según requerimiento médico ²⁴	Cantidad medida en gramos de medicamento administrado al paciente en un día y división de la dosis durante el día	Cualitativa politómica	Nominal	250 miligramos 500 miligramos 1 gramo 2 gramos 4 gramos Dosis variable
Duración del tratamiento	Tiempo durante el cual se administra a	Tiempo medido en días durante el cual se	Cuantitativa discreta	Razón	Días

	un paciente un medicamento según requerimiento médico ²⁴	administra antibiótico carbapenémico al paciente anotado en expediente clínico			
Continuación de tratamiento	Continuación de tratamiento farmacológico según requerimiento médico ²⁴	Continuación de tratamiento con antibiótico carbapenémico al ser egresado de unidad de cuidados intensivos	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Presencia de cultivo bacteriológico	Existencia dentro del expediente clínico de cultivo bacteriológico ²⁴	Existencia de cultivo bacteriológico en el expediente clínico del paciente en estudio	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No

4.6 Técnica, procedimientos e instrumentos para la recolección de datos:

4.6.1 Técnicas de recolección de datos:

Para la realización de este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática de registros clínicos mediante un instrumento diseñado para el efecto, tal instrumento adjunto en el apartado de anexos.

4.6.2 Procesos:

Se solicitó la aprobación del tema de investigación en Coordinación de Trabajos de Graduación. Luego de aprobado el tema de investigación, se solicitó carta de aprobación de tema, para solicitar autorización en los Hospitales mencionados para llevar a cabo el estudio. Posteriormente se elaboró el protocolo para su posterior aprobación en la Coordinación de Trabajos de Graduación.

Luego de la aprobación del protocolo se llevó a cabo la recolección de datos de la siguiente manera: Grupo de investigadores conformado por tres integrantes, cada uno realizó la recolección de datos en cada uno de los hospitales de la siguiente forma:

INVESTIGADOR	HOSPITAL
César Iván Hernández Mazariegos	Hospital Nacional de Amatlán.
Vinicio Arnoldo Secay Cacatzí	Hospital Nacional de Escuintla.
Edwin Leonel Castillo Chávez	Hospital Nacional Pedro Bethancourt Antigua Guatemala

La recolección de datos se realizó durante los meses de marzo a mayo de 2016. Cada uno de los estudiantes solicitó al director administrativo de su respectivo hospital la autorización para llevar a cabo el trabajo de campo en dicho establecimiento. Previa autorización del director administrativo, se procedió a solicitar el cuaderno de registro de ingresos y egresos a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos de cada hospital con el cual se realizó una lista con los números de registro clínico de la totalidad de pacientes ingresados a dicha unidad. Con la lista mencionada se procedió a avocarse al departamento de archivo de cada uno de los hospitales donde se proporcionó un número determinado de expedientes clínicos cada día, de los cuales se descartaron los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión. El número de expedientes clínicos que se

proporcionó a cada investigador dependió de la disponibilidad del personal de archivo de cada hospital teniendo como meta cumplir con la totalidad de la población que cumplieran con los criterios de inclusión que fueron hospitalizados durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015.

Todos los datos recolectados en los expedientes clínicos fueron registrados en el instrumento diseñado para este propósito teniendo como constancia física la existencia de dicho instrumento para la elaboración de la base de datos.

4.6.3 Instrumentos de medición

Instrumento de recolección de datos elaborado para registrar los datos obtenidos de los expedientes clínicos revisados. Contiene los siguientes aspectos:

- Encabezado que identifica universidad, facultad y área de la facultad encargada del proyecto.
- Identificación del documento “Instrumento de recolección de datos”
- Título y subtítulo de la investigación.
- Nombre del instrumento “Instrumento de recolección de datos”
- Nombre del Hospital donde se llevó a cabo la recolección de datos y código de boleta, el cual fue un numero correlativo de total de boletas utilizadas.
- Datos generales: Edad en años, sexo y procedencia únicamente por país y departamento si es ciudadano guatemalteco.
- Tiempo de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos medido en días.
- Indicación de tratamiento o diagnóstico médico infeccioso por el cual fue prescrito el antibiótico carbapenémico.
- Tipo de antibiótico carbapenémico utilizado.
- Dosis utilizada de antibiótico carbapenémico en un día y división de esa dosis durante el día.
- Duración del antibiótico carbapenémico medido en días.
- Presencia de cultivo bacteriológico y sugerencia de tratamiento según antibiograma.
- Continuación de tratamiento con antibióticos carbapenémicos luego de egresar unidad de cuidados intensivos.

Nota Importante: Aclaración de la confidencialidad de los datos y el propósito de los mismos.

4.7 Procesamiento y análisis de datos:

4.7.1 Procesamiento de datos:

Para el procesamiento de datos se utilizaron los instrumentos con los cuales se registraron los datos y se procesaron por separado cada hospital y luego de forma conjunta. Se realizó una hoja electrónica (Excel de Office 2010) que registró los datos de los tres hospitales. Se realizó una depuración básica de los datos, que consistió en revisar que estén completos y sean lógicos.

Para la realización de la base de datos se utilizó un manual de codificación de variables para simplificar la digitación de los datos en la hoja electrónica, asimismo se utilizó un listado de preguntas del instrumento de recolección de datos con sus respectivos códigos de respuesta.

Asimismo se elaboró un cuadro con algunas de las variables y respuestas a utilizar. Las variables con posibilidad de respuesta abierta se poscodificarón para ingresarlas a la base de datos.

Una vez realizado la base de datos se procedió a realizar lo siguiente:

- Recuentos y análisis de frecuencias de cada una de las variables registradas.
- Estadísticas descriptivas básicas para analizar las principales características de los datos, utilizando frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas (edad, días y duración de tratamiento).

4.7.2 Análisis de datos

Para su análisis se utilizó el programa Epi Info versión 3.5.4. El análisis se realizó en frecuencias y proporciones que describe la utilización de antibióticos carbapenémicos en cada uno de los hospitales y posteriormente se analizaron los resultados en forma conjunta para describir la utilización de los medicamentos mencionados en los 3 hospitales, el grupo de investigadores analizó los resultados obtenidos en consenso apoyándose en las salidas de programas previamente mencionados, para el análisis de datos se utilizaron tablas univariadas y bivariadas con frecuencias absolutas y relativas.

4.8 Límites de la Investigación

4.8.1 Obstáculos (riesgos y dificultades)

Se encontraron los siguientes:

- a) Poca colaboración de las personas encargadas de archivo de los hospitales para proporcionar los expedientes.
- b) Poca disponibilidad de tiempo de las personas encargadas de archivo de los hospitales para proporcionar los expedientes.
- c) Falta de espacio físico en el archivo de los hospitales para recolectar los datos de los expedientes.
- d) Horarios administrativo poco flexibles para recolectar los datos de los expedientes.
- e) Expedientes incompletos y poco legibles.

4.8.2 Alcances

En esta investigación se logró describir la forma en que se utilizan los medicamentos carbapenémicos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de tres hospitales departamentales, así como también se logró establecer el porcentaje de resistencia de estos antibióticos en hospitales que no son de referencia nacional.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

La investigación es de carácter descriptivo transversal y se utilizó para ello una técnica observacional (aplicación de instrumento de recolección de datos), por tanto se enmarca como Categoría I, donde no se realizó ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio, manteniendo la privacidad de los expedientes. Se elaboró el estudio con la autorización de los directores de cada uno de hospitales.

4.9.1 Consentimiento Informado

No se elaboró consentimiento informado ya que no se realizaron encuestas o entrevista a la población en estudio.

5. RESULTADOS

Cuadro 5.1

Prevalencia de uso de antibióticos carbapenémicos en relación al promedio de pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos de los hospitales: Nacional Pedro de Bethancourt, nacional de Escuintla y nacional de Amatitlán

Hospital	Datos	Resultado (%)
Nacional de Antigua (n = 122)	122/686	17.78
Nacional de Escuintla (n = 117)	117/712	16.43
Nacional de Amatitlán (n = 109)	109/580	18.79
Total (n = 348)	348/1978	17.59

Interpretación: Se calculó la prevalencia en base a la siguiente formula: Número de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos / Número de pacientes ingresados a las unidades de cuidado intensivo durante el año 2015.

Cuadro 5.2

Características generales de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos en unidad de cuidados intensivos en hospital nacional Pedro de Bethancourt, nacional de Escuintla y Nacional de Amatitlán

Características Generales	Hospital Antigua	Hospital Escuintla	Hospital Amatitlán	Total
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
Edad				
\bar{x} (DE)	49.07(+18.39)	52.11(+17.76)	37.71(+17.58)	46.53 (+18.89)
Sexo				
Masculino	70 (57.38)	67 (57.26)	55 (50.50)	192 (55.17)
Femenino	52 (42.62)	50 (42.74)	54 (49.50)	156 (44.83)
Procedencia*				
Escuintla	9 (7.38)	114 (97.44)	16 (14.70)	139 (39.94)
Guatemala	22 (18.03)	-	93 (85.30)	115 (33.05)
Sacatepéquez	60 (49.18)	-	-	60 (9.20)
Chimaltenango	31 (25.41)	1 (0.85)	-	32 (9.20)

Interpretación: Aunque se había planificado incluir a pacientes de otros países, sólo se encontró a un paciente de origen hondureño en el Hospital de Escuintla, que representa el 0.29% de la muestra estudiada. En el anexo 2 en el cuadro 11.7 se observan las edades desglosadas por intervalos y al hacer la sumatoria, el grupo mayor de 60 años representa un 29.59% de porcentaje acumulado. Se observa que la población estudiada es similar en edad predominando el sexo masculino en los hospitales de Antigua Guatemala y Escuintla. En el hospital de Amatitlán la población es más joven y está distribuida equitativamente entre ambos sexos.

Cuadro 5.3

Características de tratamiento con antibióticos carbapenémicos en hospital nacional Pedro de Bethancourt, nacional de Escuintla y nacional de Amatitlán

Características de tratamiento	Hospital Antigua	Hospital Escuintla	Hospital Amatitlán	Total
	f (%)	f (%)	f (%)	f (%)
Tiempo de hospitalización \bar{x} (DE)				
\bar{x} (DE)	8.21 (+- 3.22)	8.36 (+- 2.37)	7.04 (+- 4.32)	7.89 (+-3.41)
Indicación del Tratamiento f (%)				
Choque séptico	2 (1.64)	19 (16.23)	25 (22.9)	46 (13.2)
Neumonía nosocomial	17 (13.93)	16 (13.68)	8 (7.3)	41 (11.8)
Sepsis de tejidos blandos	7 (5.74)	28 (23.93)	-	35 (10.1)
Choque séptico de origen pulmonar	22(18.03)	11 (9.4)	-	33 (9.5)
Infección de herida operatoria	-	13 (11.11)	19 (17.4)	32 (9.2)
Nombre del antibiótico f (%)				
Imipenem	108 (88.5)	83 (70.94)	78 (71.6)	269 (77.3)
Meropenem	14 (11.48)	34 (29.06)	31 (28.4)	79 (22.7)
Dosis (gramos/día) f (%)				
1.5	72 (59.02)	-	53 (48.6)	125 (35.9)
3	4 (3.28)	49 (41.88)	48 (44)	101 (29)
4	-	68 (58.12)	1 (0.9)	69 (19.8)
2	40 (32.79)	-	4 (3.7)	44 (12.60)
1	6 (4.92)	-	3 (2.8)	9 (2.6)
Duración del tratamiento \bar{x} (DE)				
\bar{x} (DE)	6.96 (+-2.8)	7.38 (+- 1.61)	5.47 (+-1.8)	6.6 (+-2.29)
Continuación del tratamiento f (%)				
Sí	-	63 (53.85)	1 (0.9)	64 (18.39)
No	122 (100)	54 (46.15)	108 (99.1)	284 (81.61)
Presencia de cultivo f (%) (n=348)				
Sí	28 (22.95)	38 (32.48)	56 (51.4)	122 (35)
No	94 (77.05)	79 (67.52)	53 (48.6)	226 (64.9)
Antibiograma sensible a carbapenem f(%) (n= 122)				
Sí	27 (96.42)	38 (100)	37 (66.07)	102 (83.6)
No	1 (3.68)	-	19 (33.93)	20 (16.4)

6. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática de expedientes clínicos correspondiente a la totalidad de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de los hospitales nacional de Escuintla, nacional de Amatitlán y nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala durante el período del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015. Se obtuvo datos de 348 pacientes de los cuales 117 corresponden al hospital nacional de Escuintla, 122 al hospital nacional Pedro Bethancourt y 109 al hospital nacional de Amatitlán. Es evidente que la población es similar debido a la cantidad de camas (8 camas) en la unidad de cuidados intensivos de los tres hospitales.

Se documentaron edades desde los 16 hasta los 80 años con una media de 46 años, el rango de edad más frecuente fue de 18 a 23 años que representa un 13.22% seguido de 24 a 29 años con 10.92% y de 36 a 41 años con 10.06%, sin embargo al realizar un porcentaje acumulado en pacientes mayores de 60 años (tercera edad) se obtiene un porcentaje de 29.59% (ver cuadro 11.7 de anexo) lo que indica una cantidad elevada de pacientes de la tercera edad hospitalizados en cuidados intensivos lo cual corresponde con la literatura.⁸

Se evaluaron datos generales de los pacientes estudiados tales como sexo, nacionalidad y procedencia donde se encontró que 192 pacientes corresponden al sexo masculino con un 55.17% y 156 pacientes corresponden al sexo femenino con un 44.83%. Asimismo se decidió estudiar nacionalidad ya que el municipio de Antigua Guatemala tiene una alta afluencia de pacientes extranjeros al hospital Pedro Bethancourt sin embargo ninguno de estos pacientes fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos. El 99.71% de los pacientes estudiados son de nacionalidad guatemalteca y se encontró únicamente a 1 paciente hondureño en el hospital nacional de Escuintla.

El tiempo de hospitalización dentro de la unidad de cuidados intensivos de cada uno de los pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos va desde los 3 hasta los 31 días con una media de 7.88 y una desviación estándar de 3.41 lo cual indica que la dispersión de los datos es mínima y en la mayoría de casos los pacientes permanecen hospitalizados en cuidados intensivos entre 4 y 10 días.

De los 348 pacientes estudiados se documentaron 27 diagnósticos comunes de los cuales los 5 diagnósticos más frecuentes son choque séptico (13.20%), neumonía nosocomial (11.80%), sepsis de tejidos blandos (10.10%), choque séptico de origen pulmonar (9.50%) e infección de herida operatoria (9.20%), los primeros 5 diagnósticos y el resto de diagnósticos infecciosos coinciden en ser morbilidades que afectan a pacientes en estado

crítico y que ameritan tratamiento adecuado inmediato para evitar la muerte, tales como, sepsis, sepsis grave de distintos orígenes, meningitis y distintas infecciones nosocomiales con bacterias multirresistentes. Según la literatura consultada, los antibióticos carbapenémicos son útiles para tratar una gran variedad de infecciones debido a su amplio espectro antibacteriano, que cubre bacterias gramnegativas grampositivas y anaerobias tales como bacteriemias, infecciones óseas, infecciones de tejidos blandos, sepsis intraabdominal y neumonía. Asimismo los antibióticos carbapenémicos son apropiados sobre todo para el tratamiento de infecciones nosocomiales causadas por bacterias resistentes a cefalosporinas, incluidas bacterias productoras de betalactamasas y Ampc.¹⁶

La literatura demuestra que los antibióticos carbapenémicos pueden ser utilizados como tratamiento empírico en casos graves en pacientes tratados previamente con múltiples antibióticos; y para el tratamiento de infecciones polimicrobianas en las que no serían necesarias pautas de varios fármacos con un mayor coste o unos efectos secundarios potencialmente más graves. Lo anterior indica que la totalidad de los diagnósticos documentados durante el estudio, fueron adecuados para el tratamiento con antibióticos carbapenémicos.

En relación al antibiótico carbapenémico utilizado se estableció que imipenem fue el más común con un 77.30% seguido de meropenem con 22.70%; los antibióticos doripenem, ertapenem y aztreonam no fueron utilizados. Por lo general el imipenem, meropenem y doripenem son equivalentes desde el punto de vista terapéutico en la mayoría de situaciones clínicas ¹⁶ sin embargo cada uno posee distintas cualidades que lo hacen ideal para ciertas infecciones. El imipenem según la literatura es susceptible a mecanismos de resistencia por su inestabilidad frente a betalactamasas, pero no es susceptible a otros mecanismos de resistencia tal como lo son las bombas de expulsión de fármacos de las bacterias; en el caso de meropenem y doripenem ocurre lo contrario, son poco susceptibles a betalactamasas pero son sustratos de la bomba de expulsión. Por lo que se establece que los mecanismos de resistencia son poco predecibles y el tratamiento se debe basar en la realización de un cultivo bacteriológico y su respectiva sugerencia del antibiograma. Sin embargo la obtención de un cultivo y antibiograma tarda aproximadamente 48 horas o más, por lo que en pacientes en cuidado crítico no se puede esperar dicho tiempo para iniciar el tratamiento, por lo que es aceptable iniciar tratamiento según las características propias de los carbapenémicos y según su disponibilidad. Por ejemplo está documentado que el doripenem es el fármaco más activo contra *P. Aeruginosa*, aztreonam únicamente activo contra gramnegativos altamente activo contra

H. Influenzae y gonococos, el imipenem es más activo contra E. faecalis y cocos grampositivos y el meropenem es el único antibiótico de este grupo recomendado por la FDA (Food and Drug Administración) para el tratamiento de la meningitis bacteriana. Ertapenem es activo contra grampositivos, Enterobacteriaceae y anaerobios. Sin embargo todos son recomendados para usarlos en infecciones nosocomiales porque son activos contra P. aeruginosa Acinetobacter spp y otros. Es importante tomar consideraciones especiales según comorbilidades de los pacientes, pues imipenem puede causar crisis convulsivas tres veces más que utilizando meropenem.⁶

En este estudio se considera que la utilización de imipenem en el 77.30% de los casos es debido a la utilización de dicho antibiótico como tratamiento empírico en casos graves en pacientes tratados previamente con múltiples antibióticos, para el tratamiento de infecciones polimicrobianas y que ponen al paciente en estado crítico en situación séptica o de choque. Sin embargo comparando el uso del imipenem en este estudio con lo que refiere la literatura se pueden notar errores de tratamiento; por ejemplo se trató 9 pacientes con meningitis bacteriana de los cuales 7 son tratados con imipenem basándose en la sugerencia del antibiograma e ignorando su poca penetración al sistema nervioso central.¹⁸ Únicamente dos pacientes son tratados correctamente con meropenem que tiene adecuada penetración al sistema nervioso central. Por otro lado la utilización de meropenem en este estudio en el 22.70% de los casos se considera adecuada según la sensibilidad in vitro, la situación clínica del paciente y sobre todo la disponibilidad de dicho medicamento en los hospitales nacionales de Guatemala.

En relación a la dosis utilizada de antibiótico carbapenémico en este estudio se encontró que el 35.90% utilizó 1.5 gramos en 1 día, seguido de 3 gramos al día un 29%, luego 4 gramos 19.80%. Esto se explica debido a que la dosis recomendada en adultos es distinta para el imipenem y el meropenem. El imipenem se puede utilizar de 250 a 500mg cada 6 u 8 horas. Y el meropenem se recomienda de 500mg a 1 gramo cada 8 horas.¹³ Asimismo la división de la dosis diaria en este estudio fue en un 64.94% cada 8 horas y en un 31.9% cada 6 horas. En este estudio fue común la utilización de imipenem 500 miligramos cada 6 u 8 horas y meropenem 1 gramo cada 8 horas. Por lo que se considera adecuada tanto la dosis como la división de la misma en los 3 hospitales estudiados.

En cuanto a la duración del tratamiento se encontró desde 2 hasta 20 días con una media de 6.63 y una desviación estándar de 2.91 por lo que se un conjunto de datos poco disperso con duraciones de tratamiento cercanos a la media. Según la literatura la duración del tratamiento puede ser como mínimo 3 días sin embargo algunos autores

consideran que la duración de tratamiento adecuada debe ser menor o igual a 7 días.⁹ Por lo anterior se considera adecuada en su mayoría la duración de tratamiento en los 3 hospitales estudiados ya que solo en el 24.71% de pacientes tratados se hace un uso indiscriminado del antibiótico prolongándose más de 7 días.

Por otro lado 64 pacientes (18.39%) continuaron con tratamiento con antibióticos carbapenémicos al egresar de unidad de cuidados intensivos. Esto se debe a que la mayoría de pacientes son tratados dentro de la unidad de cuidados intensivos a excepción de algunos casos en donde según las políticas de los hospitales se comienza el antibiótico carbapenémico luego de obtener el resultado del cultivo (por ejemplo hospital de Escuintla) sin embargo se comienza el antibiótico dentro de unidad de cuidados intensivos y se continúa en otros servicios hasta cumplir aproximadamente 7 días. En comparación con otros estudios realizados en unidades de cuidado intensivo¹⁸ la prescripción de antibiótico carbapenémico se realiza por un médico infectólogo el cual verifica la continuidad y efectividad del tratamiento, sin embargo en los hospitales estudiados no se cuenta con un médico infectólogo tampoco se cuenta con protocolos establecidos para la prescripción y correcta utilización de antibióticos carbapenémicos.

En el 35% de los pacientes estudiados se evidenció la presencia de cultivo bacteriológico relacionado a la indicación del tratamiento por el cual fue tratado con antibiótico carbapenémico. Lo cual es una adecuada práctica para la utilización de este grupo de antibióticos ya que son considerados medicamentos de última línea luego de utilizar otros antibióticos que no han sido efectivos. Es importante mencionar que del 65% restante que no cuenta con cultivo bacteriológico se pueden considerar las siguientes causas: La principal es la utilización de antibióticos carbapenémicos de forma empírica en pacientes en estado crítico con infecciones de origen nosocomial, infecciones complicadas multirresistentes o previamente tratadas sin eficacia; otras causas a considerar son la ausencia de órdenes médicas solicitando cultivos y la escasez de recursos para realizar cultivos en el hospital, lo cual se confirma al encontraron en algunas papeletas cultivos realizados extrahospitalariamente.

De los 122 pacientes a quienes se les realizó cultivo bacteriológico, 102 tenían antibiograma que sugería la utilización de algún antibiótico carbapenémico, lo cual indica que el 83.60% de los patógenos a los que se les realizó cultivo son sensibles a antibióticos carbapenémicos. Es importante mencionar en este punto que la literatura sugiere utilizar los antibióticos carbapenémicos de forma empírica cuando la situación así lo amerite.¹⁶ Sin embargo previo a iniciar este tratamiento es indispensable realizar el

cultivo bacteriológico pertinente y enviarlo a procesar inmediatamente, indistintamente si los resultados se obtienen 48 o 72 horas después; los antibióticos carbapenémicos se consideran equivalentes e intercambiables desde el punto de vista terapéutico en la mayoría de situaciones ¹⁶ por lo que se considera necesario utilizar el antibiótico sugerido por el antibiograma siempre y cuando se tome en cuenta la situación clínica del paciente, los efectos adversos, el perfil farmacocinético y la disponibilidad del mismo. ¹⁸

En un estudio realizado en el hospital Roosevelt en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, se encontró que la resistencia a antibióticos carbapenémicos fue de 11% en el año 2011, en comparación con el presente estudio en donde aumentó, pues se encontró que la resistencia bacteriana fue de 16.39%, específicamente en *Klebsiella* *Ozanae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*.

La principal debilidad del presente estudio fue el bajo porcentaje de pacientes a los que se realizó cultivo bacteriológico 122 (35.06%), ya que idealmente es necesario establecer el porcentaje de resistencia a los carbapenémicos en una población de pacientes en donde a la mayoría se les realice cultivo bacteriológico. Asimismo es importante establecer las bacterias específicas que son resistentes, sin embargo la limitante es la misma ya que pocos pacientes cuentan con cultivo bacteriológico y antibiograma.

7. CONCLUSIONES

- 7.1** La edad media de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos fue de 46 años, la mitad son de sexo masculino; de estos, 4 de cada 10 proceden del departamento de Escuintla y 3 de cada 10 proceden del departamento de Guatemala.
- 7.2** El tiempo de hospitalización promedio en unidad de cuidados intensivos fue de 8 días; las indicaciones de tratamiento más frecuentes son: Choque séptico, neumonía nosocomial, sepsis de tejidos blandos, choque séptico de origen pulmonar e infección de herida operatoria; para estos diagnósticos el tratamiento con antibióticos carbapenémicos es adecuado.
- 7.3** El imipenem fue el antibiótico carbapenémico más utilizado como tratamiento empírico, sin embargo se detectó el uso inadecuado de imipenem en pacientes con meningitis bacteriana (7 de 9 casos); no se utilizan antibióticos carbapenémicos sintetizados recientemente como doripenem, ertapenem y aztreonam.
- 7.4** Se considera adecuada la dosis diaria de antibióticos carbapenémicos, la división de la dosis en un día y la duración del tratamiento administrado en los tres hospitales estudiados.
- 7.5** En 65 de cada 100 pacientes estudiados no se documenta la presencia de cultivo bacteriológico. Consecuentemente la mayoría de veces se utilizan los antibióticos carbapenémicos de forma empírica y según las condiciones clínicas del paciente; se detecta resistencia a los antibióticos carbapenémicos en 16 de cada 100 casos en los que se realizó cultivo bacteriológico.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Al personal médico:

- Realizar cultivos previos a la utilización de antibióticos carbapenémicos para evitar resistencia bacteriana por el uso indiscriminado de antibióticos carbapenémicos.

8.2 A los hospitales nacionales de Escuintla, Amatitlán y Antigua Guatemala:

- Continuar la utilización adecuadas de carbapenémicos; indicación, dosis diaria, división de la dosis y duración del tratamiento basado en protocolos de antibióticos, para que sea utilizado este de manera eficaz.
- Se recomienda que todas las cepas no susceptibles o resistentes a carbapenémicos sean enviadas en forma rutinaria al laboratorio nacional de salud para determinar la presencia de carbapenemasa.

8.3 A las facultades de Ciencias Médicas y Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala:

- Continuar con investigaciones que describan la sensibilidad antibiótica por cada bacteria documentada en los cultivos bacteriológicos.
- Realizar estudios periódicos tanto en hospitales nacionales como en los regionales de todo el país monitoreando los expedientes clínicos de los pacientes para tener mejor control del buen uso de antibióticos carbapenémicos.
- Implementar programas para instruir y capacitar al personal médico a cerca del conocimiento y la importancia de utilizar de una forma adecuada los antibióticos en general y carbapenémicos en particular para evitar la propagación de resistencia antibiótica.

8.4 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

- Abastecer a los hospitales proveyéndoles no solo de imipenem y meropenem si no también medicamentos que también forman parte de la familia de los carbapenémicos como doripenem, ertapenem y aztreonam ya que estos presentan mayor actividad ante ciertos tipos de gérmenes y dejar de utilizarse al imipenem y meropenem de forma empírica sin tener otra alternativa en casos graves.

9. APORTES

Se realizó con éxito un estudio con el cual se pudo caracterizar la forma en que se utilizan los antibióticos carbapenémicos en la unidad de cuidados intensivos de tres hospitales nacionales (Escuintla, Amatitlán y Antigua Guatemala) asimismo se identificó la resistencia bacteriana a antibióticos carbapenémicos en hospitales no estudiados previamente. Se determinó el uso incorrecto de imipenem en pacientes con meningitis bacteriana por lo que se realizó un flujograma (ver anexos) para guiar y facilitar a los médicos para su correcta utilización en pacientes de cuidado crítico. Además aportará información para la realización de estudios posteriores que se enfoquen en el uso de antibióticos carbapenémicos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García CP. Resistencia bacteriana a agentes antimicrobianos. Rev. Chil. Infectol. [en línea] 2003 [citado 10 Feb 2016]; 20 Suppl 1: S11-23. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100002
2. Rivas Lina M, De la Lastra V, Silva F, Ulloa M T, Pinto M E, Vidal M. Detección de serinocarbapenemasas de clase A y otros mecanismos de resistencia enzimática a β -lactámicos en cepas de enterobacterias con susceptibilidad disminuida a carbapenémicos, aisladas de pacientes de un hospital universitario de Santiago, Chile. Rev. chil. infectol. [en línea]. 2014 [citado 9 Feb 2016]; 31(6): [aprox 8 pant] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600007&lng=es&nrm=iso
3. Garrido Ortega MA. Determinación de Carbapenemasas en aislamiento de Escherichia coli y Klebsiella sp. aisladas en el Hospital General San Juan de Dios. [tesis Química Bióloga]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad Ciencias Químicas y Farmacia; 2014.
4. Mejía Villatoro C. Bacterias productoras de carbapenemasas como causa de Infecciones asociadas a servicios de salud, un problema creciente. Rev med int [en línea]. 2015 [citado 13 Feb 2016]; 19: [aprox 2 pant] Disponible en: <http://revista.asomigua.org/tag/betalactamasas/>
5. Morejón García M. carbapenemasas una amenaza actual. Rev Cub Med Int Emerg [en línea]. 2012 [citado 12 Feb 2016]; 11(4):2613-2618 Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol11_4_12/05412.pdf
6. Mejía Villatoro C, Grazioso Aragón C, Cazali I. Propuesta para manejo adecuado y apropiado de antimicrobianos ante la emergencia planteada por el incremento de resistencia de las Enterobacterias a los Carbapenems: prevención y tratamiento de Infecciones producidas por microorganismos productores de KPC y NDM-1. Rev Cient Hosp Roosevelt [en línea]. 2011 Oct-Dic [citado 12 Feb 2016]; 4: 15-20. Disponible en: <http://infecciosashr.org/wp-content/uploads/201REVISTA4/11/-OCT-DIC-2011.pdf>.
7. Suarez J C, Kattan J N, Guzmán A M, Villegas M V. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Infectio (Colombia) [en línea]. 2006 Jun [citado 11 Feb 2016]; 10(2): [aprox 3 pant] Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922006000200006

8. Papp Wallece K M, Endimiani A, Taracila M A, Bonomo R A. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* [en línea]. 2011 [citado 24 Feb 2016]; 55(11): 4943-4960. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195018/>
9. Morales M, Arbizú E, Barrios J, Valenzuela C. Resistencia a los carbapenems en *klebsiella pneumoniae*: primeros aislamientos clínicos en Guatemala. *Rev Col Med Gua*. 2011; 6 (3):45–50.
10. Pasteran F, Albornoz E. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. *J Antimicrob Chemother* [en línea]. 2012 Jul [accesado 26 Mar 2013]; 66(12): 2781-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930570>
11. Petri WA. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámico beta. En: Brunton L, Lazo JS, Parker K, editores. *Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 1127- 1153
12. Moreno Monge KM. Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia. *Rev Médica de Costa Rica y Centroamérica*. [en línea]. 2013 [citado 9 Feb 2016]; 70(608):599-605. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8.pdf>
13. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ed. España: McGraw-Hill; 2006.
14. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. *Farmacología humana*. 3ed. Barcelona, España:Masson; 1999.
15. Martínez MJF, García MIG, Sánchez EG, Sánchez JEG. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2010 [accesado 26 Mar 2013]; 28 Suppl 2: 53-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21130931>
16. Chamers HF. Antibióticos carbapenémicos y monobactamicos. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas y Bennett enfermedades infecciosas principios y práctica*. 7 ed. Barcelona España: Elsevier; 2012. Vol. 1. p. 341- 345.
17. Limper AH. Neumonía: visión general. En: Goldman L, Ausiello D. editores. *Cecil tratado de medicina interna*. 23ª ed. Barcelona: Elsevier, 2009: vol 1 p. 674- 685.
18. Arévalo GM. Estudio comparativo de la prescripción-indicación de Carbapenems en niños en la unidad de cuidados intensivos de pediatría en el hospital Roosevelt durante septiembre a diciembre del 2009 y enero a abril del 2011. [tesis Químico

Farmacéutico]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2014.

19. Roden DM. Principios de farmacología clínica. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. 18ª ed. México. McGraw- Hill ; 2012: vol.1 p. 33-49.
20. Chamber HF, Deck DH. Betalactámicos y otros antibióticos activos en la pared y la membrana celulares. En: Masters SB, Trevor AJ, editores. Bertram G. Katzung. Farmacología básica y clínica. 11 Ed. México: McGraw-Hill; 2009: p.773-792.
21. Brooks GF. Microbiología medica de Jawetz Melnick y Adelberg. 14 ed. México: El Manual Moderno; 1992 capítulo 11. Quimioterapia antibacteriana y antimicótica; p.159-191.
22. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. Curr Opin Investig Drugs. [en línea]. 2002 Mar [accesado 29 Mar 2013]; 3(2):218-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020049>
23. Mediavilla A, García Lobo JM. Farmacología humana. 6 ed. Barcelona: McGraw-Hill Masson; 2013. Capítulo 61. Antibiótico betalactámicos; p.967-989.
24. Wayne D. Bioestadística bases para el análisis de las ciencias de la salud. 4ª ed. México. Limusa. 1995.

11. ANEXOS

Anexo 1

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario Metropolitano Cum
Faculta de Ciencias Médicas
Carrera Médico y Cirujano
Coordinación de Trabajos de Graduación
Fase IV
Séptimo año



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

USO DE CARBAPENEM EN PACIENTES ADULTOS DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. ESTUDIO A REALIZARSE EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE ADULTOS DE LOS HOSPITALES PEDRO BETHANCOURTH DE ANTIGUA GUATEMALA, HOSPITAL NACIONAL DE ESCUINTLA Y HOSPITAL NACIONAL DE AMATITLÁN.

Nombre de Hospital: _____ Código de boleta: _____

I Datos Generales:

1. **Edad:** _____

2. **Sexo:** _____ Masculino Femenino

3. **Procedencia:**

Nacional Extranjero

Departamento: _____

II TRATAMIENTO

1. Tiempo de Hospitalización:

_____ días.

2. Indicación del tratamiento (diagnóstico médico infeccioso):

3. Tipo de antibiótico carbapenémicos utilizado:

- Imipenem
- Meropenem
- Doripenem
- Ertapenem
- Aztreonam

4. Dosis utilizada de antibiótico carbapenémico en 1 día:

- | | |
|---|--|
| - 250 miligramos <input type="checkbox"/> | División de la dosis diaria: |
| - 500 miligramos <input type="checkbox"/> | - Cada 24 horas <input type="checkbox"/> |
| - 1 gramo <input type="checkbox"/> | - Cada 12 horas <input type="checkbox"/> |
| - 2 gramos <input type="checkbox"/> | - Cada 8 horas <input type="checkbox"/> |
| - 4 gramos <input type="checkbox"/> | - Cada 6 horas <input type="checkbox"/> |
| - Dosis variable: _____ | - Cada 4 horas <input type="checkbox"/> |

5. Duración del tratamiento con antibiótico carbapenémico:

_____ días.

6. Continuación de tratamiento con carbapenémicos al egresar de la unidad de cuidados intensivos:

SI NO

7. Presencia de cultivo bacteriológico:

SI NO

8. Antibiograma sugiere utilización de carbapenémicos:

SI NO

Nota Importante: Los datos obtenidos registrados en esta ficha serán confidenciales, utilizando la información con fines netamente académicos.

Anexo 2

**CUADROS DE DATOS GENERALES Y CARACTERÍSTICAS DE TRATAMIENTO
DETALLADOS**

Cuadro 11.1

**Cuadro de datos generales de pacientes tratados con antibiótico carbapenémicos
en unidad de cuidados intensivos en hospital nacional de Escuintla**

Datos Generales		
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)
Edad	13-17 años	- -
	18-23 años	8 (6.83)
	24-29 años	4 (3.41)
	30-35 años	12 (10.23)
	36-41 años	14 (11.96)
	42-47 años	11 (9.39)
	48-53 años	11 (9.39)
	54-59 años	12 (10.23)
	60-65 años	12 (10.23)
	66-71 años	14 (11.96)
	72-77 años	10 (8.54)
Sexo	Masculino	67 (57.26)
	Femenino	50 (42.74)
Procedencia	Nacional	116 (99.15)
	Extranjero	1 (0.85)
Departamento	Escuintla	114 (97.44)
	Chimaltenango	1 (0.85)
	Santa Rosa	1 (0.85)
	Honduras*	1 (0.85)

(*País centroamericano, paciente de nacionalidad extranjera.)

Cuadro 11.2

Cuadro de características de tratamiento con antibióticos carbapenémicos en hospital nacional de Escuintla

Características de tratamiento			
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)	
Tiempo de Hospitalización	8 días	33	(28.21)
	9 días	25	(21.37)
	6 días	18	(15.38)
	7 días	16	(13.68)
	10 días	13	(11.11)
	13 días	4	(3.42)
	5 días	3	(2.56)
	11 días	2	(1.71)
	12 días	2	(1.71)
	26 días	1	(0.85)
Indicación de tratamiento	Sepsis de tejidos blandos	28	(23.93)
	Choque séptico	19	(16.23)
	Neumonía nosocomial	16	(13.68)
	Infección de herida operatoria	13	(11.11)
	Choque séptico de origen pulmonar	11	(9.40)
	Sepsis de origen abdominal	8	(6.84)
	Sepsis grave de origen urinario	8	(6.84)
	Meningitis bacteriana	6	(5.13)
	Sepsis de origen gastrointestinal	5	(4.27)
Sepsis grave de origen biliar	3	(2.56)	

Tipo de antibiótico carbapenémicos utilizado	Imipenem	83	(70.94)
	Meropenem	34	(29.06)
	Doripenem	-	-
	Ertapenem	-	-
	Aztreonam	-	-
Dosis utilizada de antibióticos carbapenémicos en 1 día	4 gramos	68	(58.12)
	3 gramos	49	(41.88)
	2 gramos	-	-
	1 gramo	-	-
	500 miligramos	-	-
	250 miligramos	-	-
División de la dosis diaria	Cada 6 horas	68	(58.12)
	Cada 8 horas	49	(41.88)
	Cada 24 horas	-	-
	Cada 12 horas	-	-
	Cada 4 horas	-	-
Duración del tratamiento	7 días	41	(35.04)
	6 días	25	(21.37)
	8 días	21	(17.95)
	9 días	10	(8.55)
	5 días	7	(5.98)
	10 días	7	(5.98)
	12 días	5	(4.27)
	3 días	1	(0.85)
Continuación del tratamiento	Si	63	(53.85)
	No	54	(46.15)
Presencia de cultivo	No	79	(67.52)
	Si	38	(32.48)
Antibiograma sugiere la utilización de carbapenémicos	No	-	-
	Si	38	(100)

Cuadro 11.3**Cuadro de datos generales de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos en unidad de cuidados intensivos en hospital nacional de Amatitlán**

Datos Generales			
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)	
Edad	13-17 años	3	(2.75)
	18-23 años	23	(21.10)
	24-29 años	28	(25.68)
	30-35 años	10	(9.17)
	36-41 años	5	(4.58)
	42-47 años	7	(6.42)
	48-53 años	8	(7.33)
	54-59 años	8	(7.33)
	60-65 años	5	(4.58)
	66-71 años	9	(8.25)
	72-77 años	1	(0.91)
	78-80 años	2	(1.83)
Sexo	Masculino	55	(50.50)
	Femenino	54	(49.50)
Procedencia	Nacional	109	(100.00)
	Extranjero	-	-
Departamento	Guatemala	93	(85.30)
	Escuintla	16	(14.70)

Cuadro 11.4

Características de tratamiento con antibióticos carbapenémicos en unidad de cuidados intensivos de hospital nacional de Amatlán

Características de tratamiento		
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)
Tiempo de hospitalización	6 días	29 (26.60)
	7 días	24 (22.00)
	5 días	21 (19.30)
	3 días	7 (6.40)
	4 días	7 (6.40)
	8 días	7 (6.40)
	9 días	3 (2.80)
	11 días	3 (2.80)
	12 días	2 (1.80)
	25 días	2 (1.80)
	10 días	1 (0.90)
	18 días	1 (0.90)
	23 días	1 (0.90)
31 días	1 (0.90)	
Indicación de Tratamiento	Neumonía	28 (25.70)
	Choque séptico	25 (22.90)
	Infección de herida operatoria	19 (17.40)
	Sepsis de origen pulmonar	9 (8.30)
	Neumonía nosocomial	8 (7.30)
	Sepsis de origen gastrointestinal	7 (6.40)
	Infección de tejidos blandos	4 (3.70)
	Meningitis bacteriana	3 (2.80)
	Infección de tracto urinario	2 (1.80)
	Sepsis de origen biliar	2 (1.80)
	Quemadura segundo grado	1 (0.90)
	Sepsis de origen urinario	1 (0.90)

Tipo de antibiótico utilizado	Imipenem	78	(71.60)
	Meropenem	31	(28.40)
	Doripenem	-	-
	Ertapenem	-	-
	Aztreonam	-	-
Dosis utilizada de antibiótico	1.5 gramos	53	(48.60)
	3 gramos	48	(44.00)
	2 gramos	4	(3.70)
	1 gramo	3	(2.80)
	4 gramos	1	(0.90)
	500 miligramos	-	-
	250 miligramos	-	-
División de la dosis en un día	Cada 8 horas	101	(92.70)
	Cada 6 horas	5	(4.60)
	Cada 12 horas	2	(1.80)
	Cada 4 horas	1	(0.90)
	Cada 24 horas	-	-
Duración de tratamiento	5 días	42	(38.50)
	6 días	19	(17.40)
	7 días	18	(16.50)
	3 días	13	(11.90)
	4 días	11	(10.10)
	8 días	2	(1.80)
	14 días	2	(1.80)
	9 días	1	(0.90)
	10 días	1	(0.90)
Continuación de tratamiento	No	108	(99.10)
	Si	1	(0.90)
Presencia de cultivo bacteriologico	No	53	(48.60)
	Si	56	(51.40)
Sugerencia de antibiograma	No	19	(33.93)
	Si	37	(66.07)

Cuadro 11.5**Cuadro de datos generales de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos en unidad de cuidados intensivos en hospital nacional Pedro de Bethancourt**

Datos Generales		
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)
Edad	13-17 años	- -
	18-23 años	15 (12.30)
	24-29 años	6 (4.92)
	30-35 años	10 (8.20)
	36-41 años	16 (13.12)
	42-47 años	8 (6.56)
	48-53 años	16 (13.12)
	54-59 años	10 (8.20)
	60-65 años	13 (10.66)
	66-71 años	10 (8.20)
	72-77 años	11 (9.02)
78-80 años	7 (5.74)	
Sexo	Masculino	70 (57.38)
	Femenino	52 (42.62)
Procedencia	Nacional	122 (100.00)
	Extranjero	- -
Departamento	Sacatepéquez	60 (49.18)
	Chimaltenango	31 (25.41)
	Guatemala	22 (18.03)
	Escuintla	9 (7.38)

Cuadro 11.6

Características de tratamiento con antibióticos carbapenémicos en unidad de cuidados intensivos de hospital nacional Pedro de Bethancourt

Características de tratamiento		
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)
Tiempo de hospitalización	8 días	26 (21.31)
	7 días	24 (19.67)
	6 días	17 (13.93)
	9 días	17 (13.93)
	5 días	11 (9.02)
	10 días	9 (7.38)
	12 días	4 (3.28)
	4 días	3 (2.46)
	11 días	3 (2.46)
	22 días	2 (1.64)
	3 días	1 (0.82)
	13 días	1 (0.82)
	14 días	1 (0.82)
	18 días	1 (0.82)
	20 días	1 (0.82)
21 días	1 (0.82)	
Indicación de tratamiento	Choque Séptico de Origen Pulmonar	22 (18.03)
	Neumonía nosocomial	17 (13.93)
	Sepsis de Origen Urinario	11 (9.02)
	Sepsis Grave de Origen Abdominal	11 (9.02)
	Sepsis Grave de Origen Gastrointestinal	8 (6.56)
	Choque Séptico de Origen Urinario	7 (5.74)
	Sepsis de Tejidos Blandos	7 (5.74)
	Sepsis Grave de Origen Urinario	6 (4.92)
	Choque Séptico de Origen Abdominal	5 (4.10)
	Sepsis de Origen Abdominal	4 (3.28)
	Sepsis de Origen Pulmonar	4 (3.28)
	Sepsis Grave de Origen Pulmonar	4 (3.28)
	Sepsis Grave de Tejidos Blandos	4 (3.28)
	Choque Séptico de Origen Gastrointestinal	3 (2.46)
	Choque séptico	2 (1.64)
	Choque Séptico de Origen Biliar	2 (1.64)
	Neumonía Adquirida en la Comunidad	2 (1.64)
	Sepsis Grave de Origen Biliar	2 (1.64)
Choque Séptico de Tejidos Blando	1 (0.82)	

Tipo de antibiótico carbapenémico utilizado	Imipenem	108	(88.52)
	Meropenem	14	(11.48)
	Doripenem	-	-
	Ertapenem	-	-
	Aztreonam	-	-
Dosis utilizada de antibiótico carbapenémico en 1 día	1.5 gramos	72	(59.02)
	2 gramos	40	(32.79)
	1 gramo	6	(4.92)
	3 gramos	4	(3.28)
	250 miligramos	-	-
	500 miligramos	-	-
	4 gramos	-	-
División de la dosis diaria	Cada 8 horas	76	(62.30)
	Cada 6 horas	38	(31.15)
	Cada 12 horas	6	(4.92)
	Cada 24 horas	2	(1.64)
	Cada 4 horas	-	-
Duración del tratamiento con antibiótico carbapenémico	7 días	29	(23.77)
	6 días	24	(19.67)
	8 días	21	(17.21)
	5 días	16	(13.11)
	4 días	11	(9.02)
	10 días	5	(4.10)
	3 días	4	(3.28)
	9 días	3	(2.46)
	11 días	3	(2.46)
	16 días	2	(1.64)
	2 días	1	(0.82)
	17 días	1	(0.82)
	18 días	1	(0.82)
20 días	1	(0.82)	
Continuación de tratamiento	No	122	(100.00)
	Si	-	-
Presencia de cultivo bacteriológico	No	94	(77.05)
	Si	28	(22.95)
Sugerencia de antibiograma n=28	No	1	(3.57)
	Si	27	(96.42)

Cuadro 11.7

Cuadro de datos generales de pacientes tratados con antibióticos carbapenémicos en unidad de cuidados intensivos en hospital nacional Pedro de Bethancourt, nacional de Escuintla y Nacional de Amatitlán

Datos Generales			
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)	
Hospital	Hospital Nacional Pedro Bethancourt	122	(35.06)
	Hospital Nacional de Escuintla	117	(33.62)
	Hospital Nacional de Amatitlán	109	(31.32)
Edad	13-17	3	(0.86)
	18-23	46	(13.22)
	24-29	38	(10.92)
	30-35	32	(9.20)
	36-41	35	(10.06)
	42-47	26	(7.47)
	48-53	35	(10.06)
	54-59	30	(8.62)
	60-65	30	(8.62)
	66-71	33	(9.48)
	72-77	22	(6.32)
78-80	18	(5.17)	
Sexo	Masculino	192	(55.17)
	Femenino	156	(44.83)
Procedencia	Nacional	347	(99.71)
	Extranjero	1	(0.29)
Departamento	Escuintla	139	(39.94)
	Guatemala	115	(33.05)
	Sacatepéquez	60	(17.24)
	Chimaltenango	32	(9.20)
	Santa Rosa	1	(0.29)
	*Honduras	1	(0.29)

(*País centroamericano, paciente de nacionalidad extranjera.)

Cuadro 11.8**Características de tratamiento con antibióticos carbapenémicos en hospital nacional Pedro de Bethancourt, nacional de Escuintla y nacional de Amatitlán**

Características de tratamiento			
Variable	Clasificación	Frecuencia (%)	
Tiempo de hospitalización	8 días	66	(19.00)
	6 días	64	(18.40)
	7 días	64	(18.40)
	9 días	45	(12.90)
	5 días	35	(10.10)
	10 días	23	(6.60)
	4 días	10	(2.90)
	3 días	8	(2.30)
	11 días	8	(2.30)
	12 días	8	(2.30)
	13 días	5	(1.40)
	18 días	2	(0.60)
	22 días	2	(0.60)
	25 días	2	(0.60)
	14 días	1	(0.30)
	20 días	1	(0.30)
	21 días	1	(0.30)
23 días	1	(0.30)	
26 días	1	(0.30)	
31 días	1	(0.30)	

Indicación de tratamiento	Choque séptico	46 (13.20)
	Neumonía nosocomial	41 (11.80)
	Sepsis de tejidos blandos	35 (10.10)
	Choque séptico de origen pulmonar	33 (9.50)
	Infección de herida operatoria	32 (9.20)
	Neumonía	28 (8.00)
	Sepsis grave de origen urinario	14 (4.00)
	Sepsis de origen pulmonar	13 (3.70)
	Sepsis de origen abdominal	12 (3.40)
	Sepsis de origen gastrointestinal	12 (3.40)
	Sepsis de origen urinario	12 (3.40)
	Sepsis grave de origen abdominal	11 (3.20)
	Meningitis bacteriana	9 (2.60)
	Sepsis grave de origen gastrointestinal	8 (2.30)
	Choque séptico de origen urinario	7 (2.00)
	Choque séptico de origen abdominal	5 (1.40)
	Sepsis grave de origen biliar	5 (1.40)
	Infección de tejidos blandos	4 (1.10)
	Sepsis grave de origen pulmonar	4 (1.10)
	Sepsis grave de tejidos blandos	4 (1.10)
	Choque séptico de origen gastrointestinal	3 (0.90)
	Choque séptico de origen biliar	2 (0.60)
	Infección de tracto urinario	2 (0.60)
Neumonía adquirida en la comunidad	2 (0.60)	
Sepsis de origen biliar	2 (0.60)	
Choque séptico de tejidos blando	1 (0.30)	
Quemadura segundo grado	1 (0.30)	
Tipo de antibiótico utilizado	Imipenem	269 (77.30)
	Meropenem	79 (22.70)
Dosis utilizada de antibiótico carbapenémico en 1 día	1.5 gramos	125 (35.90)
	3 gramos	101 (29.00)
	4 gramos	69 (19.80)
	2 gramos	44 (12.60)
	1 gramo	9 (2.60)

División de la dosis diaria	Cada 8 horas	226	(64.94)
	Cada 6 horas	111	(31.90)
	Cada 12 horas	8	(2.30)
	Cada 24 horas	2	(0.57)
	Cada 4 horas	1	(0.29)
Duración del tratamiento	7 días	88	(25.29)
	6 días	68	(19.54)
	5 días	65	(18.68)
	8 días	44	(12.64)
	4 días	22	(6.32)
	3 días	18	(5.17)
	9 días	14	(4.02)
	10 días	13	(3.74)
	12 días	5	(1.44)
	11 días	3	(0.86)
	14 días	2	(0.57)
	16 días	2	(0.57)
	2 días	1	(0.29)
	17 días	1	(0.29)
18 días	1	(0.29)	
20 días	1	(0.29)	
Continuación de tratamiento al egresar	No	284	(81.61)
	Si	64	(18.39)
Presencia de cultivo bacteriológico	No	226	(64.94)
	Si	122	(35.06)
Sugerencia de antibiograma n=122	No	20	(16.39)
	Si	102	(83.60)

Anexo 3

DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL USO CORRECTO DE ANTIBIÓTICOS CARBAPENÉMICOS

