

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**USO DEL IMPENEN EN RECIEN NACIDOS CON INFECCIONES  
BACTERIANAS RESISTENTES**

Estudio realizado en 60 pacientes tratados en la unidad de Neonatología del Hospital de Gineco - Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (enero - diciembre 1994), Guatemala.

**TESIS**

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

**POR**

**YADIRA IRASEMA AGUILAR LUCERO**

*En el acto de investidura de:*

**MEDICO Y CIRUJANO**

Guatemala, junio de 1995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central



R  
05  
(7304)  
co 2

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL  
DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICO HOSPITALARIOS  
DEPARTAMENTO MEDICO DE SERVICIOS TECNICOS  
SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION

FORMATO PARA SOLICITAR AUTORIZACION DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 29 de Marzo de 1995

Yo YADIRA TRASEMA AGUILAR LUCERO, estudiante de la Universidad de SAN CARLOS DE GUATEMALA, de la Facultad de MEDICINA, por este medio solicito sea autorizado realizar mi trabajo de Tesis en la Unidad: DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE OBSTETRICIA del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, cuyo tema aprobado es: IMITEHEK

Estando mi asesor institucional: (debe ser miembro del personal así IGSS) DR. BYRON ARANA, quien es: (puesto que ocupa) PEDIATRA ESPECIALISTA

Comprometíame a cumplir con la Reglamentación vigente para estudios de investigación, así como a entregar un ejemplar de la Tesis a la Sección de Docencia e Investigación y a la Unidad donde efectúe el estudio.

f) [Signature]

f) [Signature]  
Asesor (sello)

f) [Signature]  
Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos (sello)  
Coordinador del programa

f) [Signature]  
Director de la Unidad (sello)

USO EXCLUSIVO DE LA SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION.

La Sección de Docencia e Investigación, Hace Constar: que revisó el Protocolo de Investigación adjunto a esta solicitud, no encontrando ningún inconveniente en su ejecución, debido a que llena los requisitos académicos, éticos y de normas nacionales, como tampoco representa erogación para el Instituto.

COORDINADOR DE INVESTIGACIONES  
SECCION DE DOCENCIA E INVESTIGACION  
I. G. S. S.

[Signature]  
Jefe de la Sección de Docencia e Investigación

AUTORIZADO

f) [Signature]  
Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos

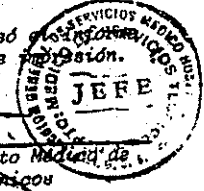


Esta Sección es para autorizar al Informe Final. (Debe adjuntarse nota del asesor, aprobando el Informe Final).

La Sección de Docencia e Investigación, Hace Constar: que revisó el Informe Final de Tesis, autorizando al solicitante continuar sus trámites de inscripción.

AUTORIZADO  
f) [Signature]  
Jefe de la Sección de Docencia e Investigación

Vo.Bo. f) [Signature]  
Jefe del Departamento Médico de Servicios Técnicos



Esta solicitud debe llenarse en triplicado, adjuntando inicialmente el Protocolo de Tesis autorizado por la Facultad respectiva. Para autorizar el Informe Final debe traer nota del asesor de tesis institucional,





FORMA C

ACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

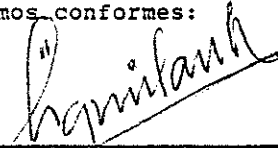
Guatemala, 22 de mayo de 1995  
DIF-045-95

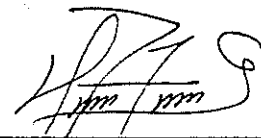
Director Unidad de Tesis  
Centro de Investigaciones de las  
Ciencias de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS YADIRA IRASEMA  
Título o diploma de diversificado, Nombres y ape-  
AGUILAR LUCERO 89-13216  
Carnet No. \_\_\_\_\_  
Estudios completos


ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
USO DEL EMPÍPEPEN EN RECIEN NACIDOS CON INFECCIONES BACTERIANAS  
RESISTENTES

cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los con-  
ceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, perti-  
nencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad  
técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

  
Firma del estudiante

  
Asesor  
Firma y sello personal

Dr. Byron Escobar de la Cruz  
Médico y Cirujano  
Especialista en Pediatría

  
Revisor  
Firma y sello  
Registro Personal 95-0430

Dr. Eduardo Dastós R.  
PEDIATRA  
Céd. 7743



EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
DE LA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

H A C E   C O N S T A R   Q U E :

El (La) Bachiller: YADIRA IRASEMA AGUILAR LUCERO

Carnet Universitario No. 89-13216

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al

Título de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

USO DEL IMIPENEM EN RECIEN NACIDOS CON INFECCIONES BACTERIANAS

RESISTENTES

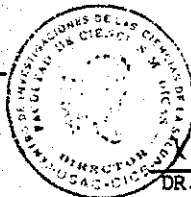
Trabajo asesorado por: DR. BYRON HUMBERTO ARANA GONZALEZ

y revisado por: DR. EDUARDO DARDON RODRIGUEZ  
quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,  
firma y sella la presente

O R D E N   D E   I M P R E S I O N :

Guatemala, 22 de mayo de 1995

DR. EDGAR DE LEON BARILLAS  
Por Unidad de Tesis



DR. RAUL CASTILLO RODAS  
DIRECTOR  
CENTRO DE INVESTIGACIONES  
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

I M P R I M A S S :

DR. Edgar Axel Oliva Gonzalez  
D E C A N O





## INDICE

	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	2
III. JUSTIFICACION	3
IV. OBJETIVOS	4
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
VI. METODOLOGIA	11
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS	17
VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	30
IX. CONCLUSIONES	32
X. RECOMENDACIONES	33
XI. RESUMEN	34
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
XIII. ANEXO	37



## I. INTRODUCCION:

A pesar de los grandes avances en el campo de la Neonatología y del surgimiento de un gran número de agentes antimicrobianos, los problemas infecciosos bacterianos continúan una de las principales causas de morbilidad en el período neonatal. (20)

El número de cepas de bacterias gram-positivas y gram-negativas, resistentes a los antimicrobianos actualmente disponibles para uso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se ha incrementado, debido principalmente a la presencia de los nuevos agentes de amplio espectro y a su uso indiscriminado.

El Imipenem surge en 1985, producto de múltiples estudios inicialmente realizados en animales, como una opción para el tratamiento de las infecciones Bacterianas Multirresistentes. Sin embargo a pesar de haber sido estudiado ampliamente en niños mayores de tres meses y en adultos, su administración en el período neonatal aún espera con estudios futuros, contar con bases suficientes para recomendar su uso en el recién nacido. (1,3,7,9,10,11,22).

En el presente estudio se hace una descripción del uso del Imipenem, en cuanto a la vía de administración, duración de la terapia, efectos secundarios y otros aspectos de su administración en los recién nacidos tratados en la Unidad de Neonatología del Hospital de Gineco-obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de enero al 31 de diciembre de 1994. Independientemente del foco de infección bacteriana y de la terapia antibiótica recibida previamente se incluyeron todos los recién nacidos que fueron tratados con Imipenem. Se revisaron en la Unidad de Registro, los expedientes clínicos y la información obtenida se estandarizó a través de una boleta de recolección de datos. (ver anexo 1.).

Los resultados obtenidos evidenciaron que el Imipenem fue efectivo en el 92% de los 60 casos estudiados. En el 45% de los casos, el agente bacteriano aislado en los cultivos realizados a los recién nacidos, fue *Klebsiella pneumoniae*, que mostró 100% de sensibilidad al medicamento. Los dos principales problemas infecciosos bacterianos por los que el paciente recibió Imipenem fueron Neumonía (58%) y Sepsis (35%). El único efecto secundario identificado fue hematuria microscópica (18%), el cual se hizo más frecuente conforme se administró una mayor dosis de Imipenem. Así se presentó en 71% de los que recibieron 55-65 mg cada/12 horas y solo en el 7% de los que recibieron 45-55 mg cada/12 horas. La vía intravenosa fue utilizada en todos los casos. La terapia y la ventilación mecánica duraron hasta 10 días en el 80% de pacientes. La ventilación mecánica fue necesaria en el 95% de los casos.

## II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La eficacia del Imipenem en el tratamiento de infecciones bacterianas multirresistentes debido a su amplio espectro de acción contra bacterias gram-positivas y gram-negativas como : Pseudomona aeruginosa, Klebsiella p, Staphylococcus aureus, Streptococo faecalis, Bacteroides fragilis, que constituyen un grupo heterogeneo de gérmenes patógenos y que comunmente son resistentes a otros antibióticos, le ha permitido ser considerado necesario y útil en el tratamiento de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (4,11)

Estudios realizados en la Universidad de Baylor y en el Parkland Memorial Hospital, sobre el uso del medicamento en neonatos, han mostrado efectos beneficiosos, pero aún no se ha estandarizado, su dosis, vía de administración , velocidad de infusión y otros aspectos de la administración del Imipenem en este grupo pediátrico. (7,9)

En nuestro medio el Imipenem se ha utilizado en el tratamiento de los neonatos que cursan con infecciones bacterianas multirresistentes, tanto en los gravemente enfermos como en aquellos que evidencian falla terapéutica clínica o microbiológica. La descripción del uso del Imipenem en el período neonatal podría servir de base para estudios posteriores que establezcan el protocolo de administración ( vía, dosis, velocidad de infusión ) adecuado en éstos pacientes.

### III. JUSTIFICACIONES

Uno de los principales problemas con el que se enfrenta actualmente el médico son las infecciones bacterianas multirresistentes. (4)

Los pacientes que ingresan a las unidades de cuidados intensivos y especialmente los recién nacidos, están expuestos a un alto riesgo de desarrollar infecciones bacterianas debido principalmente a la colocación de catéteres, sondas, tubos endotraqueales, ventilación mecánica, alimentación parenteral y a factores inherentes al período neonatal como prematuridad y bajo peso. (20)

Los organismos responsables de las infecciones bacterianas neonatales varían en las diferentes unidades de cuidados intensivos y están continuamente evolucionando. Los agentes etiológicos en las últimas dos décadas se han alterado conforme se fueron introduciendo nuevos antibióticos, agentes patógenos nuevos han aparecido y los viejos han reaparecido con mecanismos de multirresistencia complicando así el tratamiento de los neonatos (3,4,11,12)

Así a pesar de la amplia gama de antibióticos actualmente disponibles (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos), de las diferentes combinaciones terapéuticas utilizadas y de los adelantos tecnológicos para la terapia de soporte en los recién nacidos, las infecciones bacterianas multirresistentes y polimicrobianas, continúan aumentando la morbi-mortalidad, la estancia hospitalaria y la carga económica del manejo de estos pacientes. (3,20)

Como búsqueda de una solución a lo anteriormente descrito aparece el Imipenem, que es un antibiótico activo contra bacterias gram-positivas y gram-negativas resistentes a los tratamientos convencionales. (6,13)

Múltiples estudios realizados en modelos animales y en humanos (adultos y niños mayores de 3 meses), han probado su eficacia, sin embargo no existen estudios previos que recomienden de forma consistente y estandarizada el uso del Imipenem en neonatos. (6,13)

Considerando lo anterior y ya que en la Unidad de Neonatología del Hospital de Gineco- Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social ha sido necesario implementar el uso del medicamento como parte de la terapia de los recién nacidos con infecciones bacterianas multirresistentes con buenos resultados y ya que no existe un estudio previo, se efectúa el presente para describir y evaluar el uso del medicamento en el hospital, con el fin de proporcionar bases para futuras investigaciones que permitan protocolizar la administración del Imipenem en el período neonatal.

#### **IV. OBJETIVOS**

##### **1. GENERAL:**

- a. Describir el uso del Imipenem en los recién nacidos tratados en la Unidad de Neonatología del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

##### **2. ESPECIFICOS:**

- a. Describir el porcentaje de efectividad terapéutica del Imipenem.
- b. Describir la dosis administrada, la vía de administración y duración de la terapia.
- c. Describir los efectos secundarios evidenciados en Química sanguínea, orina, hematología y pruebas hepáticas.
- d. Describir las asociaciones antibióticas utilizadas con el Imipenem.

## V. REVISION BIBLIOGRAFICA

### EL IMIPENEM

a. **Generalidades:** El Imipenem es el primero de una clase de antibióticos beta-lactámicos llamados Carbapenems desarrollado para uso en humanos, se diferencia de los otros betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas,) por la sustitución de un átomo de carbono por un átomo de sulfuro y por la adición de un doble enlace en la posición cinco del núcleo de la penicilina. Es uno de los antibióticos beta-lactámicos de menor tamaño, esta característica le permite ingresar al espacio periplasmático de los bacilos gram-negativos pasando a través de los poros de la membrana celular, los que usualmente sirven para el acceso de los nutrientes esenciales para el crecimiento y funcionamiento de la bacterias. (3,11)

b. **Estructura:** El Imipenem o Formimidoil-Tienamicina, es derivado de la Tienamicina, que es un producto natural obtenido del *Streptomyces Cattella*. La Tienamicina es un compuesto inestable que en altas concentraciones se rompe espontáneamente, dando origen a un derivado estable y activo, el Formimidoil-Tienamicina. Este último inicialmente fue denominado de forma genérica como Imipemida siendo ahora conocido como Imipenem. (3,8,11)

c. **Mecanismo de acción:** actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, siendo su mecanismo de acción el mismo que el de los otros antibióticos beta-lactámicos. (3,8,11)

La pared celular de las bacterias es esencial para su normal crecimiento y desarrollo. En las bacterias gran-positivas ésta tiene un espesor de 50 a 100 moléculas, pero en las bacterias gran-negativas es sólo de 1 a 2 moléculas sin embargo en ambas el componente principal de la pared es el peptidoglucano, un heteropolímero que le proporciona estabilidad mecánica rígida en virtud de su estructura de enrejado con abundantes uniones cruzadas. El peptidoglucano está formado por dos aminoazúcares, la N-acetil-glucosamina y el ácido N-acetil-murámico unidos transversalmente por cadenas peptídicas. (8,11)

La unión y ligadura cruzada de los dos aminoazúcares ocurre durante la tercera y última etapa de biosíntesis del peptidoglucano que tiene lugar fuera de la membrana celular mediante una reacción de transpeptidación catalizada por las Penicillin-binding-proteins 1 y 2 (PBP 1 y 2), a las que se une el Imipenem impidiendo así la elongación y ligadura cruzada del peptidoglucano, lo que inhibe la síntesis de la pared celular causando muerte bacteriana. (3,8,11)

El amplio espectro de acción del Imipenem contra la mayoría de las bacterias clínicamente importantes se debe a: la gran afinidad de este a las PBP 1 y 2, a la habilidad para penetrar la membrana exterior de la bacteria gran-negativa debido a su pequeño tamaño y principalmente a su resistencia a la degradación de las beta-lactamasas de

muchas especies bacterianas, las cuales actúan hidrolizando el anillo beta-lactámico de las penicilinas y cefalosporinas haciéndose resistentes a su acción antimicrobiana. (3,4,10,11.)

d. **Farmacocinética:** El Imipenem no es absorbido por vía oral, ya que es inestable en medio ácido. Es mejor distribuido en tejidos y fluidos (líquido cefalo-raquídeo, orina, bilis, líquido sinovial), después de la administración intravenosa. Siempre se administra junto a Cilastatina y solo 20% de la dosis se une con las proteínas del plasma. (3,8,10,11)

En pacientes con función renal normal la vida media del medicamento es de aproximadamente 1 hora, en adultos la concentración máxima alcanzada en plasma después de una dosis de 1000 mgs dada por vía intravenosa (IV) durante 30 minutos es de 55-65 ug/ml, y los niveles séricos después son de 1 ug/ml, debido a la distribución de la droga en los diferentes tejidos y fluidos del cuerpo. Cuando existe deterioro de la función renal y el Índice de Filtración Glomerular es menor de 10 ml/minuto por 1.73 m<sup>2</sup>, la vida media del Imipenem se prolonga a valores de 3, y 6.9 horas y los de la Cilastatina a 17 horas, el uso de hemodiálisis reduce los valores a 2.45 y 3.86 horas respectivamente, ya que tanto el Imipenem como la Cilastatina son extraídos de la sangre por ese mecanismo. (11)

En el período neonatal, sin embargo la vida media de varios agentes antimicrobianos se prolonga, debido a la inmadurez orgánica de los riñones, la eficiente inactivación, conjugación y excreción de las drogas administradas. En un estudio realizado por Friej et al, en 1985 en 30 neonatos, se reportó después de administrar dosis de Imipenem-Cilastatina de 10,15 y 20 mg/kg por vía IV durante 30-60 minutos valores de vida media de 1.7 a 2.4 y de 3.9 a 6.3 respectivamente, los valores encontrados fueron similares a los observados en adultos con moderada a severa insuficiencia renal, esta elevación observada fue explicada por el bajo Índice de Filtración Glomerular de estos pacientes. (7)

William C Gruber reportó resultados similares en 10 neonatos en la Universidad de Baylor, Texas en 1985. (9)

En relación a su excreción, el Imipenem es eliminado principalmente a través de los riñones, en pacientes con función renal normal, 50% de la dosis administrada se elimina por filtración glomerular, 25 % por secreción tubular y 25% por vías no renales. (2,3)

A nivel del borde en cepillo del túbulo proximal renal, es hidrolizado por acción de la Dehidropeptidasa I, convirtiéndose en metabolitos que carecen de actividad antimicrobiana, esta inactivación resulta de la apertura del anillo beta-lactámico. (1,3,4,7,8,9,10,11,21)

Para aumentar su concentración sin metabolismo en la orina, se administra junto a Cilastatina, una sal de sodio derivada del ácido Heptenoico, que es una droga inhibidora de la Dehidropeptidasa I, y que farmacocinéticamente es similar al Imipenem aunque carece de actividad antibacteriana intrínseca. Al ser administrada simultáneamente con otros antibióticos no interfiere con el metabolismo de éstos. (1,3)



Por consiguiente la administración del Imipenem con Cilastatina tiene varios efectos. Aumenta la recuperación urinaria del Imipenem no metabolizado hasta el 70% de la dosis administrada, al inhibir la Dehidropeptidasa renal, ya que al administrarlo sin Cilastatina, solo el 20% de la dosis es recuperada en la orina. Además incrementa los niveles séricos del Imipenem sin prolongar su vida media, este mecanismo aún no está bien descrito. Finalmente elimina el efecto nefrotóxico de la monoterapia con Imipenem observado en modelos animales, al bloquear la formación de un metabolito tóxico que aún no ha sido identificado. (1)

Solo 1 % del Imipenem se elimina por la bilis. (14)

e. **Actividad Antibacteriana:** Debido a su mecanismo de acción, Es activo contra bacterias aerobias y anaerobias, gram-positivas y gram-negativas, siendo muy eficaz en la terapia de infecciones bacterianas mixtas y multirresistentes. (3,4,15,17,23)

Un estudio realizado por Savistkara et al, en Polonia, en el que se evaluó la actividad del Imipenem in Vitro, reportó que el 93.9% de las 213 cepas de bacilos gram-negativos multirresistentes incluidas en su estudio, fueron sensibles al Imipenem. Resultados similares son reportados en otros estudios. (4,15,17)

A continuación se describe de la amplia variedad de gérmenes patógenos gram-positivos y gram-negativos, aerobios, y anaerobios algunos de los que son clínicamente más importantes y que muestran sensibilidad in Vitro al Imipenem.

**Gram-Positivos:** *Listeria monocytogenes*, *Staphilococcus a*, *Streptococcus viridans*, *Streptococo Grupo A, B, C, D*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Gram-negativos:** *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*, *Yersinia*, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Bacteroides*, *Clostridium Perfringes*, entre otros.

Es importante mencionar, que muchos de los patógenos que son sensibles in Vitro al Imipenem, pueden no mostrar iguales patrones de sensibilidad en Vivo, tal es el caso de la Neumonía por *Legionella* en la cual el Imipenem no se considera apropiado debido a la localización intracelular del organismo.

Así a pesar de todo lo descrito, existen gérmenes resistentes como: *Pseudomona Maltophilia*, *Pseudomona Cepacea*, *Streptococo Faecium*, *Staphylococo Aureus* resistentes a Meticilina, Clamidia, JK, *Corinebacteria* y *Mycoplasma*, los cuales adquieren resistencia por uno de los siguientes mecanismos:

Inducción de cambios en la membrana celular de los bacilos gram-negativos para evitar el ingreso del Imipenem. (la *Pseudomona* así adquiere resistencia al Imipenem durante el tratamiento.)

Alteración de las *Penicillium Binding Proteins*.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

Desarrollo de beta-lactamasas, que son capaces de hidrolizar el anillo beta-lactámico del Imipenem.

Actualmente se han reportado cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* que durante la terapia con Imipenem desarrollan resistencia, por lo que se ha sugerido adicionar un aminoglucósido o sustituirla por la combinación de una penicilina antipseudomona aminoglucósido. Lo mismo ha ocurrido con el *Bacteroides Fragillis*. (3,4,10)

f. Usos terapéuticos: Su uso en infecciones nosocomiales multiresistentes se ha vuelto necesario ya que en el 60% de los casos son causadas por bacilos aerobios gram-negativos, como cepas de *Klebsiella* y *Pseudomonas* que han desarrollado mecanismos de resistencia contra las cefalosporinas de tercera generación, a través de la síntesis de beta-lactamasas. (4)

Los problemas infecciosos bacterianos afectan aproximadamente 1 a 5 neonatos por mil nacidos vivos, y el uso del Imipenem no ha podido ser evitado en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en donde como en cualquier otra unidad intensiva, existen microorganismos multiresistentes que complican el tratamiento de estos pacientes. (4,20)

A través de estudios realizados en adultos y niños mayores de 3 meses de edad, se conocen las características del Imipenem y su efectividad en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, sin embargo en el grupo de neonatos, los estudios hasta ahora publicados no son concluyentes respecto a la administración del Imipenem en este grupo. (7,9,11,14,21)

Actualmente el uso del medicamento se dirige al tratamiento de las siguientes infecciones por gérmenes sensibles a su acción:

- Infección Intra-abdominal
- Infección de las Vías Respiratorias Bajas
- Infección Ginecológica
- Septicemia
- Infección del Aparato Urinario
- Infección del Hueso y Articulaciones
- Infección de Piel y Tejidos Blandos
- Endocarditis
- Pacientes con Cáncer y Neutropenia

A través de estudios comparativos, se ha determinado que la combinación Imipenem-Cilastatina, es igual o más efectiva que la Clindamicina, Metronidazol, Amoxicilina-Clavulato, contra bacteroides y cocos gram-negativos. Además es mejor como terapia inicial de las infecciones intra-abdominales que la combinación Tobramicina-Clindamicina, porque elimina el efecto nefrotóxico asociado al uso del aminoglucósido. (3,23)

Svitskaia et al. reportan que el uso del Imipenem como monoterapia empírica fue beneficioso en pacientes que no tenían identificado el agente causal y presentaban severos problemas respiratorios, abdominales y del SNC. (16)

amortiguador que le proporciona un PH de 6.5 a 7.5. Debido a que es incompatible con el lactato no debe reconstituirse con soluciones que lo contengan y no debe ser mezclado con otros antibióticos. Las soluciones que pueden utilizarse como diluyente son: Solución isotónica de cloruro de sodio, dextrosa al 5 y 10% en agua, solución dextrosa al 5% más cloruro de sodio al 0.9%. La preparación para vía intramuscular, contiene un diluyente con clorhidrato de lidocaína. (23)

En cuanto a la dosificación diaria total, así como la vía de administración se debe determinar en cada paciente en forma individual en base al tipo e intensidad de infección y se debe distribuir en varias dosis iguales tomando en cuenta el grado de sensibilidad del germen o gérmenes causantes así como la función renal y el peso corporal. (23)

En adultos con función renal normal ( depuración de creatinina mayor o igual a 70 ml/min X 1.73m<sup>2</sup>) y más de 70 kg de peso, la dosis oscila entre 250 a 1000 mg diarios, divididos en 3 o 4 dosis. La mayoría de bacterias responden a dosis de 1 a 2 gramos diarios, se recomienda que las dosis no sean mayores de 4 gramos diarios. La duración de la infusión con dosis de 500 mg debe ser de 20-30 min, y con dosis mayores de 500 mg de 40-60 min. La readecuación de la dosis se hace en base a la depuración de creatinina. (8,24)

Alpert et al, recomienda el uso de 100 mg/kg cada 6 horas en niños mayores de 3 años con función renal normal y dosis de 60 mg/kg también cada 6, en niños menores de 3 años o con deterioro de la función renal (creatinina mayor de 2 mg/dl), estas son aún las dosis actualmente utilizadas en niños. En neonatos sin embargo, aún no existen estudios en los que se recomienda el modo de administración del Imipenem, varios estudios sobre la farmacocinética en neonatos no han reportado efectos secundarios con dosis que oscilan entre 10-25 mg, cada 12 horas (7,9)

La administración junto a un aminoglucósido en niños neutropénicos con severas infecciones gram-negativas, demuestra ser efectiva en el tratamiento de los pacientes inmunocomprometidos. (2)

In Vitro se ha demostrado producir menor cantidad de endotoxina bacteriana durante la lisis celular, debido a que mata rápidamente a la bacteria y produce menor sobre respuesta del huésped, esto es importante si consideramos la asociación entre endotoxina y morbilidad descrita por Saens-Florens et al. en su estudio sobre Meningitis en la que la endotoxina produjo niveles de Factor de Necrosis Tumoral que se tradujo en mayor morbilidad. (12)

Estas son algunas de las razones por las que el Imipenem se ha implementado como parte de la terapia de las infecciones multirresistentes.

g. **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios más comunes han sido reacciones locales en el sitio de infusión como eritema, calor, rubor, tromboflebitis. Existen además indicios clínicos y de laboratorio de reacción cruzada entre el Imipenem y las penicilinas y cefalosporinas, manifestada por rash, urticaria, prurito, fiebre, por lo que se recomienda, antes de administrar el medicamento investigar historia de hipersensibilidad a otros beta-lactámicos. (1,11)

Reacciones gastrointestinales como náusea y vómitos, diarrea y Colitis Pseudomembranosa se presentaron en 1.3, 0.9 y 0.76% de los primeros 2,516 pacientes que recibieron Imipenem. La náusea y los vómitos son secundarios a la rápida infusión intravenosa y son más frecuentes en pacientes neutropénicos. (11)

En algunos pacientes se han reportado neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, prueba de Coombs positiva, aumento de TGO y TGP, billirrubinas y fosfatasa alcalina, aunque en todos ellos, los aumentos fueron transitorios, normalizándose los valores de laboratorio, poco después de terminada la terapia con Imipenem. (1)

El Imipenem según algunos estudios es más epileptógeno que otros beta-lactámicos, las convulsiones, actividad mioclónicas, y los estados de confusión, son más frecuentes en pacientes en los que se sobrepasa la dosis recomendada según el peso y la función renal, siendo más vulnerables aquellos con lesiones del SNC, antecedentes convulsivos y de deterioro de la función renal. Aunque el riesgo de efectos adversos es bajo con el uso adecuado del Imipenem, se recomienda realizar pruebas hepáticas y renales (creatinina, BUN, Orina), que permitan identificarlos tempranamente y readecuar la dosis administrada.

h. **Preparados, Vías de administración y dosis:** Los preparados disponibles actualmente (primaxin, tienam), se pueden administrar por vía intravenosa e intramuscular, en una relación Imipenem-Cilastatina de 1:1. (3,8,11)

El Tienam intravenoso se presenta como polvo estéril, en frascos de 60 y 120 ml, cada frasco contiene 250 mg de Imipenem por cada 60 ml. Tiene bicarbonato como

## VI. METODOLOGIA

1. **TIPO DE ESTUDIO:** Retrospectivo descriptivo, por sus características de obtención de datos preexistentes.
2. **SELECCION DEL OBJETO DE ESTUDIO:** El objeto de estudio fue la efectividad terapéutica del Imipenem en los pacientes de la Unidad de Neonatología del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
3. **TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Se estudió con un total de 60 casos de neonatos a quienes se le había administrado Imipenem durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre del mismo año y que reunieron los criterios de Inclusión.
4. **CRITERIOS DE INCLUSION:**
  - a. Recién nacidos menores de 28 días de vida y de ambos sexos.
  - b. Diagnóstico clínico o microbiológico de infección bacteriana que mostró ser resistente a los antibióticos convencionalmente utilizados.
  - c. Administración de Imipenem entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 1994.
5. **CRITERIOS DE EXCLUSION:**
  - a. Pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas luego de recibir la primer dosis de Imipenem.
  - b. Pacientes cuyos expedientes se encuentran extraviados.
6. **VARIABLES:**
  - a. **Sexo:**

DEFINICION CONCEPTUAL: Género de la especie a la que pertenece el paciente.

DEFINICION OPERACIONAL: Masculino o femenino.

INSTRUMENTO: Fenotipo.
  - b. **Edad Gestacional:**

DEFINICION CONCEPTUAL: Tiempo que ha transcurrido desde la concepción hasta el nacimiento.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Basándose en la configuración corporal al nacimiento se expresará en semanas de edad gestacional.

**INSTRUMENTO:** Escala de Dubowitz modificada por Capurro.

**c. Peso al nacer:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Medida de la masa corporal total del recién nacido inmediatamente después del parto.

**DEFINICION OPERACIONAL:**

Macrosómico: > 3.7 Kg.

Normosómico: 2.5 a 3.6 Kg.

BPN: 1.5 a 2.4 Kg.

MBPN: 1.0 a 1.4 Kg.

EMBPN: < de 1.0 Kg.

**INSTRUMENTO:** Balanza graduada en kilogramos.

**d. Diagnóstico del paciente:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Problema o listado de problemas que identifican la patología del paciente.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Infección bacteriana neonatal por la que el recién nacido fue tratado con Imipenem.

**INSTRUMENTO:** Expedientes Clínicos y Registro Médico.

**e. Antibiótico-terapia recibida:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Esquema de antibióticos utilizados para el tratamiento de problemas infecciosos.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Antibiótico recibido antes del uso del Imipenem, asociado a este, o utilizado como sustituto del Imipenem.

**INSTRUMENTO:** Expedientes clínicos.

**f. Causa de Ingreso a la unidad de Neonatología:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Problema neonatal que hace indispensable el ingreso a una Unidad de Neonatología.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Problema neonatal infeccioso o no que justificó el ingreso a la Unidad de Neonatología durante los meses de enero a diciembre de 1994.

**INSTRUMENTO: Expedientes clínicos.**

**g. Duración del tratamiento:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Tiempo que transcurre desde el inicio hasta el fin de una terapia.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Tiempo que transcurre desde el inicio hasta la omisión de la terapia con Imipenem.

**INSTRUMENTO:** Medido en días.

**h. Falla Terapéutica:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Ausencia de respuesta positiva a una terapia antibiótica establecida después de 48 horas de iniciada.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Falla terapéutica clínica, se definirá como la persistencia, aparición, o exacerbación de signos de deterioro en el paciente que incluirán: Disminución de la succión, alteración del estado de conciencia, hipotensión, palidez, petequias, distres respiratorio, alteración de la diuresis, después de 48 horas de iniciado un esquema de antibióticos. Falla terapéutica microbiológica, se definirá como la persistencia de un germen específico en los cultivos realizados al paciente después de 48 horas de estar recibiendo un antibiótico.

**INSTRUMENTO:** expedientes clínicos.

**i. Mejoría clínica:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Evolución favorable de los signos clínicos del paciente ante una terapia específica.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Se considerara que un paciente tiene mejoría clínica cuando sus signos vitales sean normales y los signos de deterioro clínico como disminución de la succión, llenado capilar mayor de 3 segundos, petequias, distres respiratorio, palidez, alteración de la diuresis, progresivamente desaparezcan durante la terapia antibiótica hasta estar ausentes al concluir el tratamiento.

**7. RECURSOS:**

**a. Recursos Materiales:**

- i. Económicos:** A cargo del investigador con un costo aproximado de Q.300.00.

ii. **Físicos:** Sección de Archivo y Estadística  
Hospital de Gineco-obstetricia del IGSS,  
Biblioteca Central de USAC  
Biblioteca del IGSS  
Computadora IBM  
Materiales de oficina.

b. **Humanos:**

Personal de Archivo de Hospital de Gineco-Obstetricia de Instituto  
Guatemalteco de Seguridad Social.

c. **Aspectos Éticos:** Este estudio por ser retrospectivo y basarse en la revisión de expedientes clínicos, no conllevó manipulación de seres humanos por lo que no existen aspectos éticos que impidan su realización.

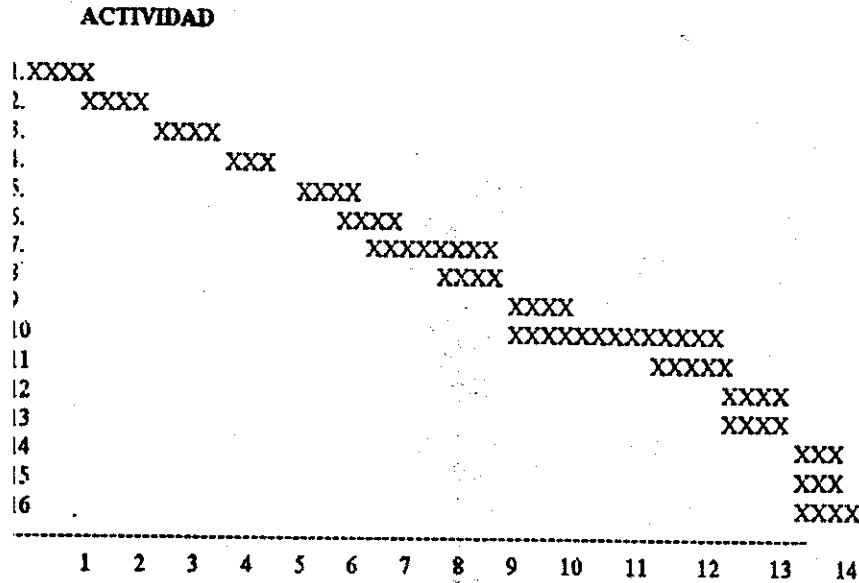
**8. PLAN PARA LA RECOLECCION DE DATOS:**

Se revisaron en la Sección de Registro y Estadística del Hospital de Gineco-Obstetricia, los expedientes clínicos de 60 recién nacidos que fueron tratados con Imipenem durante el período comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre de 1994, y que independientemente de la infección bacteriana neonatal (neumonía, sepsis,) fueron tratados con Imipenem, debido a la pobre respuesta clínica observada con la terapia antibiótica comunmente utilizada en la Unidad de Neonatología de ese hospital, o por no haber cura microbiológica. Los expedientes solo fueron revisados en días y horas hábiles, pues no pueden salir del área de Archivo. La revisión de cada expediente llevo 40 minutos aproximadamente.

La información obtenida, se resumió y ordenó en una boleta de recolección de datos que incluyó lo siguiente: edad, gestacional, sexo, peso, diagnóstico del paciente, causa de ingreso, duración del tratamiento, vía de administración, antibioticoterapia recibida, agentes microbianos aislados, efectos secundarios. Los datos obtenidos sirvieron para la descripción del uso del medicamento.



**9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**



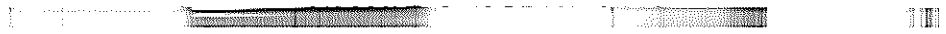
**GUIA DEL CRONOGRAMA**

1. Título, subtítulo y definición del problema.
2. Selección del Asesor y Revisor
3. Recopilación de Materiales Bibliográficos
4. Justificación del estudio, objetivos
5. Metodología
6. Elaboración de las Referencias Bibliográficas
7. Redacción del protocolo.
8. Revisión por Asesor, Revisor y la Institución en donde se realiza el estudio.
9. Presentación por el Comité de Tesis.
10. Ejecución del trabajo de campo.
11. Procesamiento de los datos, elaboración de las tablas y gráficas.
12. Analisis y discusión de los resultados.
13. Elaboración de conclusiones, recomendaciones y resumen.
14. Presentación de Informe Final para correcciones.
15. Aprobación de Informe Final, Impresión y trámites administrativos.
16. Examen Público de defensa de la tesis.

**EJECUCION DE LA INVESTIGACION**

1. Título y subtítulo, durante la semana, del 3 al 10 de enero de 1995.
2. Definición del problema, selección de del Asesor y Revisor, se inicia la recopilación del material bibliográfico, durante la semana del 13 al 20 de enero de 1995
3. Se termina de recolectar material bibliográfico, durante la semana del 20 al 27 de enero de 1995.
4. Se realiza la justificación del Problema, durante el 30-3 de febrero de 1995.
5. Se elaboran los Objetivos y se inicia la Metodología del trabajo durante la semana del 6 al 13 de febrero de 1995.
6. Se inicia la elaboración de las referencias Bibliográfica y se termina la Metodología. Semana del 14 al 19 febrero de 1995.
7. Se inicia la revisión del proyecto de tesis por el Asesor y Revisor. Semana del 20 de febrero al 10 de marzo de 1995.
8. Se presenta el proyecto de investigación a la Unidad de Tesis de la Universidad de San Carlos de Guatemala, semana del 13 al 17 de marzo de 1995.
9. Se aprueba el proyecto de tesis en la Universidad y en el Hospital de Gineco-Obstetricia de IGSS. Semana del 17 al 27 de marzo de 1995.
10. Se realiza el trabajo de campo. Semanas del 28 de marzo al 1 de mayo de 1995.
11. Se procesan los datos, se elaboran las tablas, y se analizan y discuten los resultados. Semana del 1 al 7 de mayo 1995.
12. Se presenta el informe final al Asesor, Revisor. Semana del 9 al 11 de mayo 1995.
13. Se presenta el informe final al comité de tesis, y se aprueba su impresión. Semana del 12 al 15 de mayo 1995.
14. Examen público de defensa de la tesis.

**VII. PRESENTACION DE RESULTADOS**



## CUADRO No. 1

RECEN NACIDOS TRATADOS CON INIPENEM SEGUN EDAD GESTACIONAL POR SEXO EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.  
1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994  
(cifras absolutas y relativas)

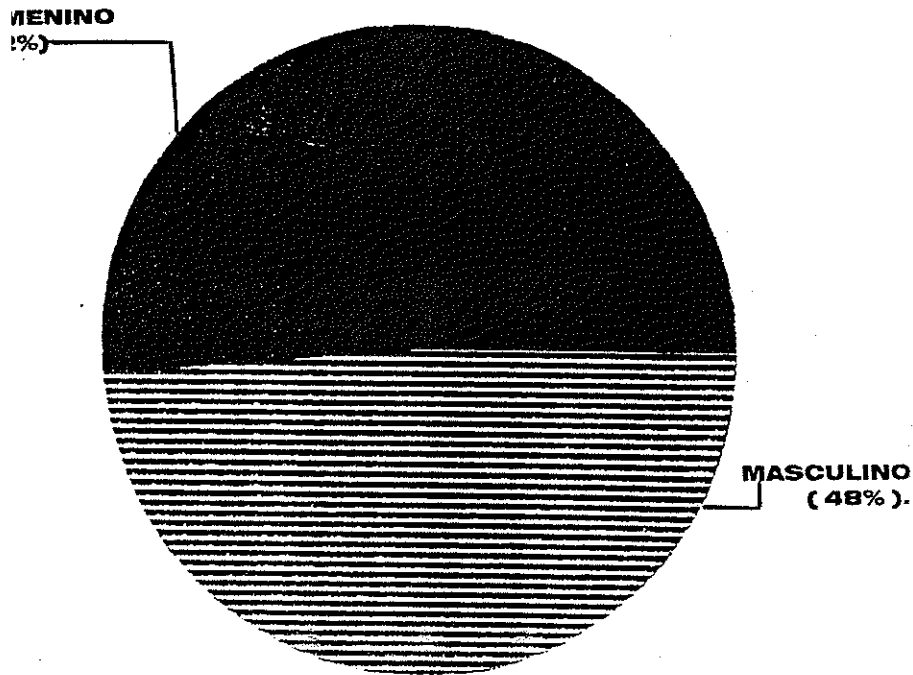
EDAD GESTACIONAL	SEXO		%		TOTAL		%	
	FEMENINO							
28 - 36 s <sup>m</sup>	14	23	19	32	33	55		
37 - 42 s	14	23	18	16	24	39		
42 o mas s	3	5	0	0	3	5		
TOTAL	31	51	29	48	60	100		

Fuente: Boleta de recoleccion de datos.

S<sup>m</sup>: Semanas.

# GRAFICA No.1

## DISTRIBUCION SEGUN SEXO

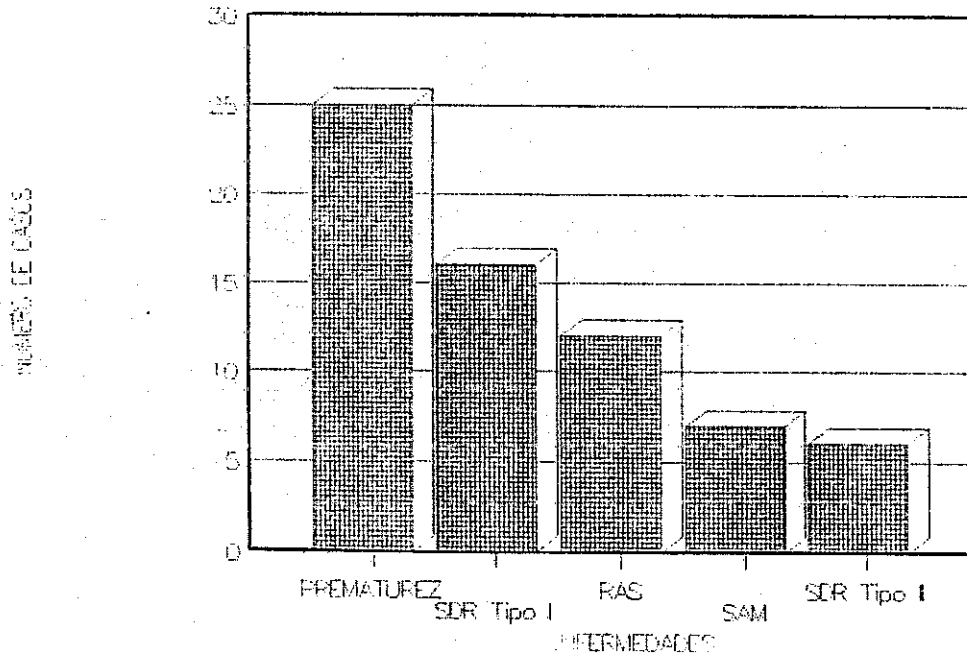


fuente : Cuadro No.1

## GRAFICA No. 2

**5 PRIMERAS CAUSAS DE INGRESO DE LOS RECIEN NACIDOS TRATADOS CON  
IMIPENEM A LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE  
GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.**

1 DE ENERO DE 1994 a 31 DE DICIEMBRE DE 1994.



SDR Tipo I = *Síndrome de dificultad respiratoria Tipo I*  
 RAS = *Riesgo alto de Sepsis.*  
 SAM = *Síndrome de aspiración de Meconio.*  
 SDR Tipo II = *Síndrome de dificultad respiratoria Tipo II.*

FUENTE : *Boleta de recolección de datos.*

## CUADRO No. 2

PESO AL NACER DE LOS RECIEN NACIDOS TRATADOS CON INIPEHEN  
 EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL  
 DE GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.  
 1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994.  
 (Cifras absolutas y relativas)

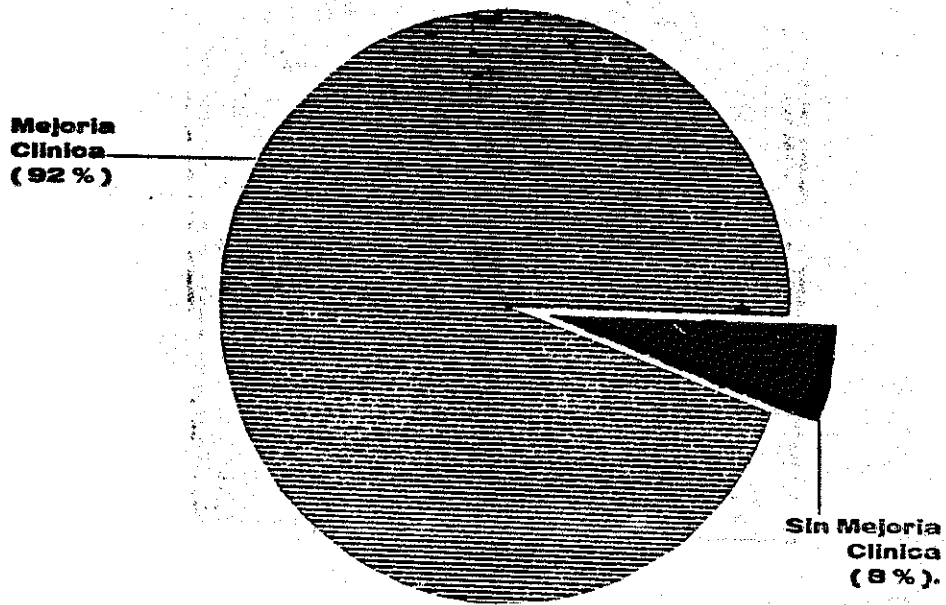
SEXO PESO AL NACER	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL	
		%		%		%
MACROSOMICO *	12	28	7	12	19	32
BNM	6	18	5	8	11	18
MBPM	12	28	16	27	28	47
EMPM	1	2	1	2	2	3
TOTAL	31	52	29	48	60	100

Fuente: Boleta de recoleccion de datos.

\*- MACROSOMICO: MAYOR DE 3,700 GRAMOS  
 MORTOSOMICO: DE 2,500 A 3,600 GRAMOS  
 BAJO PESO AL NACER: DE 1,500 A 2,400 GRAMOS  
 MUY BAJO PESO AL NACER: DE 1,000 A 1,400 GRAMOS  
 EXTREMADO BAJO PESO AL NACER: < DE 1,000 GRAMOS

### GRAFICA No.3

#### EFFECTIVIDAD DEL IMIPENEM



Fuente: Boleta de recoleccion de datos



**CUADRO No. 3**

INDICACION POR LA QUE EL RECIEN NACIDO FUE TRATADO CON  
 IMPENEM EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL  
 DE GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.

1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994.

[Cifras absolutas y relativas]

DIAGNOSTICO DEL PACIENTE	SEXO		No.	%
	F	H		
NEUMONIA	18	17	35	58
SEPSIS	11	12	23	38
NEC	2	8	2	3
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>29</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

Fuente: Boleta de recoleccion de datos.

### CUADRO No. 4

MICROORGANISMOS AISLADOS EN LOS CULTIVOS DE LOS BEBES NACIDOS  
TRATADOS CON HIPEREN EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL  
DE GINECO-OBSTETRICIA DEL ICSS.  
1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994.  
(Cifras absolutas y relativas)

MICROORGANISMO AISLADO	NEUMONIA		SEPSIS		NEC		CANDIDIASIS	
	No	%	No	%	No	%	No	%
KLEBSIELLA P.	21	35	6	18				
ACINETOBACTER	7	12	3	5				
PSEUDOMONA A.	6	18	5	8				
NO APARECE	2	3	6	18				
CANDIDA ALBICANS							6	18
S. FAECALIS	3	5						
STAPH. AUREUS	2	3	2	3				
E. COLI	1	2	1	2				
ENTEROBACTER			3	5				
S. BETA DEL GRUPO A.	1	2						
S. SAPROPHITICUS					1	2		
TOTALES	45	72	25	41	1	2	6	18

FUENTE: Boleta de Recoleccion de datos.

**CUADRO No. 5**

**EVOLUCION CLINICA SEGUN EL PESO AL NACER DE LOS RECIEN NACIDOS  
TRATADOS CON INIPENEM EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL  
DE GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.**

**1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994.**

**(Cifras absolutas y relativas)**

PESO AL NACER	EVOLUCION DEL PACIENTE					
	MEJORIA		SIN MEJORIA			
	No	%	FALLA TERAPEUTICA		DEFUNCION	
N.			%	N.	%	
NORMOSOMICO	19	32				
BPN	11	18				
MBPN	23	38	2	3	3	5
EMBPN	2	3				
<b>TOTALES</b>	<b>55</b>	<b>92</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

FUENTE: Boleta de Recoleccion de datos.

### CUADRO No. 6

HALLAZGOS EN EXAMEN DE ORINA SIMPLE REALIZADO A LOS RECIEN NACIDOS EN LOS PRIMEROS 5 DÍAS DE TERAPIA CON IMIPENEM Y SU RELACION CON LA DOSIS RECIBIDA EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.

1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994.

[Cifras absolutas y relativas]

DOSIS RECIBIDA		EXAMEN DE ORINA					
mg/Kg/día	TOTAL	NORMAL	HEMATURIA MICROSCOPICA				TOTAL
			0-100CGENC		100-500CGENC		
			No	%	No	%	
70 -89 *	1	1	0	0	0	0	
90 -109	46	50	4	7			4
110- 120	2	7			5	71	5
130		2			2	100	2
<b>TOTALES</b>	<b>49</b>	<b>68</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>7</b>		<b>11</b>

FUENTE: Boleta de Recoleccion de datos.

\*- La dosis se presenta en mg/Kg/día, para su administracion se esta dividiendo la dosis total en 2.

**CUADRO No. 7**

**ANTIBIOTICOS ADMINISTRADOS A LOS RECIEN NACIDOS TRATADOS CON INIPENEM  
UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA  
DEL IGSS.**

**1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE DE 1994.**

**[Cifras absolutas y relativas]**

ANTIBIOTICO	PREVIO		CONCOMITANTE		POSTERIOR	
	No	%	No	%	No	%
AMPICILINA-GENTOMICINA	44	73				
CEFOXITINA-AMIKACINA	36	60				
METICILINA	1	2				
CLINDAMICINA	1	2				
FLUCONAZOL			6	10		
AMIKACINA			58	97		
CIPROFLOXACINA					2	3
<b>TOTAL</b>	<b>82</b>	<b>137</b>	<b>64</b>	<b>107</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

**FUENTE:** Boleta de Recoleccion de datos.

**CUADRO No 8**

**DURACION DEL TRATAMIENTO CON INIPEMEN EN LA UNIDAD DE  
DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA  
DEL IGSS.**

**1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE 1994**  
(cifras absolutas y relativas)

DIAS	SEXO		N.	%
	F	M		
0 - 10	23	25	48	88
11 - 15	6	6	12	28
<b>TOTAL</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>60</b>	<b>169</b>

Fuente: Boletas de Recoleccion de datos.

**CUADRO No 9**

**VENTILACION MECANICA EN LOS RECIEN NACIDOS TRATADOS CON  
INIPENEM EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE  
GINECO-OBSTETRICIA DEL IGSS.**

**1 DE ENERO DE 1994 AL 31 DE DICIEMBRE 1994  
(cifras absolutas y relativas)**

VENTILACION	NO .	%
NO RECIBIERON	3	5
1 - 10 dias	42	78
11 - 20 dias	10	17
21 - 30 dias	5	8
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Fuente: Boletas de Recoleccion de datos.

## VIII ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

En el cuadro número 1 se observa que 55% de los pacientes eran prematuros (edad gestacional entre 28 y 36 semanas ); 37% a término ( edad gestacional entre 37 y 42 semanas ) y 5% post-término ( edad gestacional mayor de 42 semanas ). Lo anterior es debido a que las principales causas de ingreso a la Unidad de Neonatología según se observa en la Gráfica 2 fueron, Prematurez, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Tipo I y Riesgo Alto de Sepsis ( 42, 27 y 20% respectivamente ). De los pacientes con Riesgo Alto de Sepsis 60% eran prematuros. Es importante mencionar que la incidencia de sepsis en el período neonatal es de 1-5 por 1,000 nacidos vivos; sin embargo el riesgo de sepsis es 3 a 10 veces mayor en el prematuro que entre los a término, debido principalmente a la inmadurez de los mecanismos de resistencia como la IgM y los linfocitos T, cuyas funciones están disminuidas en este periodo de la vida, lo que explica que las infecciones bacterianas sistémicas puedan tener un curso fulminante y que la mayoría de los recién nacidos estudiados hayan sido prematuros. (13, 19). Del total de pacientes, 52% eran de sexo femenino, el resto masculino. La proporción masculino/femenino se presenta en la Gráfica 1.

En el cuadro número 2 se observa que presentaron Extremado muy bajo peso al nacer (menos de 1000gr) el 3%; Muy bajo peso al nacer (1000-1499 gr) el 47% y Bajo peso al nacer (1500-2500gr) el 18%. Ello implica que solo 32% de los recién nacidos que recibieron Imipenem tenían un peso normal al nacimiento, debido a que la Prematurez y el Bajo peso son factores que incrementan el riesgo de sepsis, así en paciente de Bajo peso con hospitalización prolongada el riesgo de sepsis se incrementa a 300 por 1000 nacidos de Bajo peso (12,19).

El cuadro número 3 describe la indicación por la que el recién nacido recibió Imipenem. Se encontró que las dos principales causas fueron Neumonía en el 58% ( de los casos de neumonía 50% fueron clasificadas como Nosocomiales) y sepsis en el 35%. Es importante mencionar que la Neumonía es el resultado de la aspiración de bacterianas desde la orofaringe hacia el tracto traqueo-bronquial y que factores como la intubación endotraqueal necesaria en pacientes prematuros con Síndrome de Dificultad Respiratoria del recién nacido, incrementa el riesgo de aspiración y de infección bacteriana pulmonar. (19)

El cuadro número 4 relaciona el diagnóstico del paciente con el microorganismo aislado en los cultivos realizados. Se observa que la bacteria identificada como principal causa de Neumonía y Sepsis fue *Klebsiella pneumoniae* en el 35 y 10% de los casos respectivamente. El 100% de los recién nacidos infectados por *Klebsiella* respondieron de forma positiva al Imipenem. Es importante recordar que la flora bacteriana de las unidades cuidados intensivos de los diferentes hospitales varía y determina la terapia antibiótica adecuada. *E. coli* fue resistente al medicamento en el 100% de los casos, a pesar de que según se menciona en la literatura este germen muestra buena sensibilidad al medicamento. Infección polimicrobiana se presentó en el 28 y 8% de los casos de Neumonía y Sepsis respectivamente. Este tipo de infección es frecuente en recién nacidos prematuros y de bajo peso, que se encuentran expuestos a métodos invasivos. (13, 14, 18).



El cuadro número 5 demuestra la relación del peso al nacer con la evolución del paciente. El 92% de los recién nacidos que recibieron Imipenem observaron mejoría clínica. De los pacientes que pesaron menos de 1500 gr (MBPN) solo 8% murieron, debido a que tenían asociada prematuridad y desarrollaron Hemorragia Intracranéica; el tratamiento en ellos duro menos de 5 días. Según se observa la respuesta clínica al Imipenem parece no afectarse con el peso del recién nacido, ya que 100% de los que pesaron menos de 1000gr (EMBPN) evolucionaron favorablemente.

En el cuadro número 6, observamos la relación entre dosis recibida y hematuria microscópica. De los pacientes, solo 18% alteraron su examen de orina en los primeros cinco días después de iniciada la terapia con Imipenem. 71% de los recién nacidos que recibieron dosis que oscilaban entre 110-120mg/kg/día presentaron de 100-500 Glóbulos rojos por campo en examen de orina simple, al igual que el 100% de los que recibieron dosis de 130mg/kg/día. La hematuria microscópica fue asociada a la administración del Imipenem ya que los pacientes en los que se presentó habían recibido previamente la combinación Cefoxitina-amikacina sin que se encontrara este hallazgo. Al iniciar la terapia con Imipenem se presentó hematuria microscópica que se hizo mas frecuente conforme se incremento la dosis administrada. El hallazgo de hematuria microscópica no es descrito como efecto secundario al uso del medicamento en la literatura, por lo que será importante realizar estudios que permitan establecer su importancia como efecto secundario. ( 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12 )

El cuadro número 7, describe los antibióticos administrados a los recién nacidos durante su estancia en la Unidad de Neonatología. Previo al uso del Imipenem se utilizó Ampicilina-gentamicina en el 73% de los casos y Cefoxitina-amikacina en el 60%, la mayoría de pacientes recibían inicialmente Ampicilina-gentamicina y posteriormente si era necesario se cambiaba a la combinación Cefoxitina-amikacina, si con esta combinación no mejoraban o se deterioraban clinicamente se les iniciaba Imipenem. La Amikacina fue el medicamento que con más frecuencia se utilizó de forma concomitante con el Imipenem (96%). En 10% de los casos se utilizó Fluconazol, debido a infección sistémica sobrecargada por *Candida Albicans*. 3% de los pacientes recibieron Ciprofloxacina, como sustituto del Imipenem, debido a sepsis por *E. coli* resistente al medicamento.

El cuadro número 8 presenta la duración del tratamiento con Imipenem. 80% de los pacientes necesitaron hasta 10 días de tratamiento y 20% de 11-15 días.

En el cuadro número 9 se observa que la ventilación mecánica se utilizó en el 95% de los casos. En 70% de los pacientes duró hasta 10 días, mientras que solo 8% necesitaron entre 20 y 30 días de ventilación, lo descrito es importante ya que la ventilación aumenta el riesgo de aspiración bacteriana, al comprometer la barrera natural entre la cavidad oral y el tracto respiratorio inferior lo que explicaría porque en los recién nacidos estudiados fue la neumonía la principal indicación para el uso del Imipenem.

## IX. CONCLUSIONES

1. En los 60 pacientes estudiados, la prematuridad con el 55% de los casos y el MBPN con el 47%, fueron los factores de riesgo que con más frecuencia se encontraron.
2. La Neumonía con el 58% de los casos y la Sepsis con el 35%, fueron los 2 principales problemas infecciosos por los que el recién nacido recibió Imipenem.
3. El agente bacteriano más frecuentemente aislado y el responsable del 58% de los casos de Neumonía y del 35% de los de Sepsis tratados con Imipenem, fue *Klebsiella pneumoniae* que en el 100% de los casos fue sensible al medicamento.
4. La combinación Imipenem- amikacina, mostró 92% de efectividad en el tratamiento de infecciones bacterianas neonatales.
5. En el 100% de los casos el Imipenem fue administrado por vía intravenosa.
6. La evolución clínica fue favorable en el 100% de los recién nacidos que pesaron menos de 1000g (EMBPN) y en el 89% de los que tenían MBPN, por lo que el peso no influyó en la mejoría clínica del paciente.
7. El único efecto secundario identificado en el 18% de los casos fue la presencia de hematuria microscópica después de iniciada la terapia con Imipenem, que se hizo más frecuente conforme se administró una mayor dosis del medicamento. Así el 71% de los pacientes que recibieron dosis de 110 -120mg/kg/día, alteraron sus exámenes de orina, mientras que los que recibieron dosis de 90-109mg/kg/días solo alteraron sus exámenes de orina, en el 7% de los casos.
8. En 80% de los pacientes la terapia con Imipenem duró hasta 10 días así como en el 70% de los casos en los que fue necesaria la ventilación mecánica.

**X. RECOMENDACIONES**

1. Desarrollar extremas medidas de cuidado en la manipulación de los recién nacidos, para disminuir el riesgo y la incidencia de infecciones bacterianas multirresistentes.
2. Realizar futuras investigaciones que basadas en la información obtenida en el presente estudio, permitan protocolizar la administración de Imipenem en el periodo neonatal.
3. Utilizar el Imipenem al igual que cualquier otro antibiótico de amplio espectro con precaución para evitar el desarrollo de nuevos mecanismos de defensa en cepas bacterianas actualmente sensibles a este medicamento.
4. No utilizar dosis de Imipenem mayores de 100mg/kg/día, debido a que a partir de 110 mg/kg/día la hematuria microscópica se hace presente.

## XI RESUMEN

Debido a la importancia de las infecciones bacterianas-multirresistentes como causas de morbi-mortalidad, ha sido necesario el surgimiento de nuevos antibióticos como los Carbapenems, a los que pertenece el Imipenem, cuyo uso en el periodo neonatal no se ha estandarizado aún.

Este estudio describe los aspectos generales de la administración del Imipenem a 60 recién nacidos quienes durante 1994 lo recibieron por presentar problemas infecciosos bacterianos que no respondieron a ampicilina-gentamicina o cefoxitina-amikacina en el Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Se reviraron los expediente y la información se estandarizó a través de una boleta de recolección de datos obteniéndose los siguientes resultados.

El Imipenem fue efectivo en el 92% de los casos . En el 45% del total, el agente bacteriano aislado fue *Klebsiella pneumoniae*, que fue sensible a Imipenem- amikacina en el 100% de los casos. Los dos principales problemas infecciosos bacterianos, que indicaron el uso del Imipenem fueron Neumonía (58%) y sepsis (35%). El único efecto secundario identificado (18%) fue hematuria microscópica la que se hizo más frecuente al incrementar la dosis , así se presentó en 71% de los que recibieron 110-120 mg/kg/día y en 7% de los que recibieron 90-109mg/kg/día. La vía intravenosa fue utilizada en todos los casos. La terapia y la ventilación mecánica (.95% de los casos. ) duraron hasta 10 días en 80% de los pacientes.

## II. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Alpert et al. Imipenem/Cilastatin for the treatment of Infections in hospitalized children. AJDC. 1985. vol.139, Nov. Pags. 1153-1156
- Baruchel et al. Severe Gram-Negative Infections in Neutropenic Children cured by Imipenem-Cilastatin in Combination with an Aminoglycoside. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1986, Suppl. E. pags. 167-173.
- Barza, Michael. Imipenem first of a New Class of Beta-lactam antibiotic. Annals of Internal Medicine. 1985, vol 103 pags. 552-560.
- Berenzin, Eugenie et al. Infecciones Nosocomiales Bacterianas Oportunistas-Multirresistentes, su tratamiento y Prevencion. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1993, suppl. A. 39-47 pags. 1 -9.
- Cohen, A. et al. The Use of Imipenem in Neonatal Meningitis caused by Citrobacter Diversus. Act Pediatric. 1993, jun-jul. 82; 6-7, pags 503-5.
- Deguchi, K. Bacteriological evaluations of combination effects with Cefotiam and other sinergetic acciones of Cefotiam with Imipenem and Vancomycin. JPN-J Antibiot. 1993, feb, 469 (2), pags 115-22.
- Friej et al. Pharmacokinetics of Imipenem-Cilastatin in Neonates. Antimicrobial Agent and Chemotherapy. 1985. apr.vol.27 No. 4 pags. 431-435.
- Goodman y Gilman. Agentes Antimicrobianos. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ava edicion. 1991 Edit. Herschel, Mexico, pags. 1060-1062.
- Gruber William et al. Single Dose pharmacokinetics of Imipenem-Cilastatin in Neonates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1985. apr.vol. 27 No. 4. pag 511 -514.
10. Harrison. Quimioterapia en las infecciones. Principios de Medicina Interna. 11ava edicion . Vol 1 . cap 88, 1987. Edit. Interamericana Mc Graw-Hill, Mexico, pags. 602-620.
11. Hellinger, Walter et al. Imipenem. Mayo Clinic Jacksonville. 1991. Vol. 66 pags. 1074-1081.
12. H.K. Eng, et al. Efectos de los antibioticos sobre la liberacion de endotoxinas de bacterias gram-negativas. Diagn Microbial Infect Dis. 1993. Vol No. 16. Pags 185-189.

13. Juunnaa, Chittopallyay. Pseudobacteremia with multiply resistant *Klebsiella Pneumoniae* resulting from Contamination from the blood gas machine on a neonatal Unit. J. Hosp. Infect. Israel. 1992, nov. 22 (3) pag. 251-5.
14. Kacica, Marilyn. et al. Prevention of Gram-positive sepsis in Neonates weighing less than 1500 grams. The Journal of Pediatric. 1993. agost. vol. No. 4 pag. 604-607.
15. Katedry, Zaklady. Sensitivity of Multiresistant bacterial strains to Imipenem. Przegi-lek. 1992. vol 49. 5. pags.151-3.
16. Ki-Savitskaia et al. Thienem (Imipenem-Cilastatin) as an agent for empirical antibiotic therapy. Antibiot-khimioter.1993.vol. 38 (12) 29-34.
17. Leelarasamee, Janyapoon. Antimicrobial Resistance of 100 serial gram-negative isolates in two intensive care Units. J. Med. Assoc. Thai. 1992. december, Vol. 75..(12) pag. 6081-6.
18. Meneses Luis Felipe. Casos Clínicos de Recién Nacidos. 1era edición. Tomo 1.1992. Edit. Oscar de León Palacios. Pags. 81-83.
19. Nelson Waldo .Neonatal Sepsis and Meningitis. Textbook of Pediatric. 13th edicion, Tomo 1. 1987. Sanders Philadelphia . pags. 425-427.
20. Quan Lam ,Edwin. Sepsis Neonatal tesis( medico y cirujano ) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Medicas . 1990. edit. Mabat. pags. 50.
21. Reishi, Ashkenazi. An Outbreak of Multiresistant *Klebsiella* in a Neonatal Intensive Care Unit. J. Hosp. Infect. Petah Tigua, Israel. 1993. December 2594 (4) pag 87-291.
22. Rhodes Hable et al. Antibiotic Therapy for Severe Infections in Infants and Children. Mayo Clin Proc. 1992 .jan. Vol 67 Pags. 59-68.¶
23. Solonkin. Joseph et al. Result of a Multicenter trial comparing Imipenem-Cilastatin to Tobramicina-Clindamicin for Intra-Abdominal Infections. Annals of Surgery. 1990. Nov. Vol. 212, No.5 pags. 581-591.

**XIII ANEXO**







ANEXO 1.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

1. REGISTRO MEDICO:.....
2. SEXO: F..... M.....
3. EDAD GESTACIONAL: ..... Sem X capurto
4. PESO AL NACER: .....kg
5. CAUSA DE INGRESO Y DIAGNOSTICO DEL PACIENTE:.....  
.....
6. MICRORGANISMO AISLADO:.....  
.....
7. DOSIS RECIBIDA: ..... Mg/kg cada .....hrs
8. VIA DE ADMINISTRACION: ..... IV..... IM.....
9. LABORATORIOS REALIZADOS:  
 Orina = .....normal:..... anormal:.....  
 Hematología= normal:..... anormal:.....  
 QQSS =..... normal:..... anormal:.....  
 Pruebas Hepáticas = normal: ..... anormal:.....
10. EFECTOS SECUNDARIOS:.....
11. DURACION EL TRATAMIENTO: ..... días..... hrs.....
12. ANTIBIOTICO TERAPIA RECIBIDA:  

	Nombre	Inicio	Omisión
Previo:	.....	.....	.....
Comcomitante:	.....	.....	.....
Posterior:	.....	.....	.....
13. RESPUESTA AL TRATAMIENTO:      mejoró:.....      no mejoró
14. VENTILACION MECANICA:.....      Días.....      hrs.....

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central



11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200

201