

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

Estudio comparativo de la prescripción-indicación de carbapenems en niños en la Unidad de Cuidados Intensivos de pediatría del Hospital Roosevelt durante septiembre a diciembre del 2009 y enero a abril del 2011.

Informe de Tesis

Presentado por

Greegh Arévalo Marini

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Febrero de 2014

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Manuel Cóbar Pinto, Ph. D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramos Paz	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A Dios: Por ser nuestro creador y Padre Celestial. Por la inteligencia, sabiduría, sentido común y fortaleza que me ha dado.

A mis padres: Por haberme dado la vida.

A mi abuelita: Por todo su amor. GRACIAS Abuelita Manuelita (Chipilín) por sus consejos.

A mis padrinos: Lic. Carlos Emilio Aldana Salguero y Licda. Carla Carina Fernández Motta. Gracias por su apoyo y amistad.

A mi hermano: Rhet, por siempre trabajar duro y no caer. Éxitos en todo.

A mis amigos: Gracias por su amistad, su ayuda, su apoyo, por estar allí siempre y en especial a Lic. Carlos Emilio Aldana Salguero, Sr. Julio Cesar Aldana Lemus, Lic. Alfonso Fernández Córdova Garín, Sra. Imelda Motta de Fernández, Licda. Carla Carina Fernández Motta, Sr. Mario Augusto Lemus Aldana, Sr. Rodolfo Gutiérrez Machado, Sra. Mariela Aldana, Sr. Byron Villeda, Licda. Irene Castillo Nieto, Dr. Derick Fahsen Ortega, Lic. Edgar Sarceño Morgan, Ing. Pablo Campollo Bracamonte, Lic. José Guillermo Salazar Santizo, Ing. Julian Lammens, Dra. Blanca Delia de Lammens, Sr. Danny Zaid.

A mis Lindas: Jéssica Alejandra Hernández Castillo (Chica Fresa) y Alejandra del Rosario Sandoval Hernández (Rapuntzelita). Gracias por haberme recordado de como encariñarme y querer. Las quiero mucho y siempre las recordare con amor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por permitirme llegar a este momento y bendecir cada día de mi vida.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala: Por permitirme el privilegio de egresar de sus aulas como un profesional.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia: Por brindarme todos los conocimientos que me permitirán desarrollarme en mi carrera.

A los docentes: A quienes me dieron su amistad, GRACIAS por compartir sus conocimientos.

A mi Asesor: Por su amistad, y brindarme su tiempo y dedicación en el presente trabajo.

A mi Coasesora: Por su amistad, apoyo, consejos, tiempo y dedicación.

A mi revisora: Por orientarme en la realización de este trabajo, apoyándome con sus consejos.

A mis padrinos: No tengo palabras para agradecerles, Dios los bendiga por todo su apoyo, porque siempre estuvieron conmigo, sin su ayuda no estuviera cumpliendo hoy esta meta.

A mis amigos: De la infancia, Colonia Bello Horizonte, Colonia Venezuela, Colonia Nimajuyú, Colonia Elgin II, Vista Hermosa II, GRACIAS por todo.

A las empresas: SERPA S.A., SERMALSA, AMANORT, FERNANCEZ & FERNANDEZ, Gutiérrez Machado Publicidad, TEC-MIC, THAT'S HOLLYWOOD, Fundación para la Investigación Económica, Embajada de Estados Unidos de América, ACNUR, MEXCAL Advertising, MEXCAL Tours, MEYKOS, LANCASCO, UNOP, UNETE, CONFIANSA, AMACO, INTECAP, Talleres RICKY, Hospital el Pilar, Restaurante Safari, Hospital del Carmen, Nestlé, Colgate Palmolive, Ingenio Madre Tierra, Ingenio Magdalena, y demás empresas que me dieron su apoyo y oportunidad de crecer.

Y a todas las personas que fueron y son parte de mi vida, gracias por compartir los buenos y malos momentos, las alegrías y tristezas, Dios los bendiga a todos.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	4
4. MARCO TEORICO	6
5. JUSTIFICACIÓN	20
6. OBJETIVOS	21
7. MATERIALES Y METODOS	22
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
10. CONCLUSIONES	58
11. RECOMENDACIONES	59
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	60
13. ANEXOS	64

1. RESUMEN

Un carbapenem es el antibiótico beta lactámico de elección para el tratamiento de infecciones por enterobacterias, dado que es resistente a la destrucción causada por la beta lactámase del microorganismo, y es el tratamiento de elección para infecciones ocasionadas por gramnegativos que producen Beta Lactámase de Espectro Extendido (ESBL) (Katzung, 2005). Una de las razones para el aumento de la prescripción de carbapenems en niños en las Unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría (desde ahora UCIP) del Hospital Roosevelt, es que a menor edad del paciente, existe una mayor probabilidad de adquirir una infección antibiótico resistente (Curcio, 2009). Los objetivos del estudio fueron describir la indicación-prescripción, efectos asociados y resultados del uso de carbapenems, documentar los hallazgos de laboratorio en los pacientes tratados, describir los exámenes de laboratorio previos a la prescripción del tratamiento, evaluar la duración del tratamiento, dosis y frecuencia indicada según la literatura, la cantidad de pacientes hospitalizados en el área, motivo de ingreso, si el paciente fue trasladado de otro hospital, establecer la prevalencia de las enfermedades más comunes, y las menos comunes, comparar por qué se indicó, tipo de carbapenem, cuantos pacientes sanaron, cuantos pacientes murieron, el sexo de los pacientes, rango de edad, diagnóstico, y otros datos. Así como comparar los resultados de los dos grupos de pacientes a través del tiempo. La información sobre la prescripción-indicación de carbapenems de los pacientes internados por un periodo de cuatro meses durante los años 2009 y 2011 en la UCIP del Hospital Roosevelt se recopiló, obteniéndose los datos de los expedientes de los pacientes, y entrevistando al personal médico y de enfermería. Luego del análisis de los datos, se encontró que no se llevó un control del tratamiento de los pacientes durante el uso del carbapenem. La principal herramienta para controlar y evitar una enfermedad nosocomial, es llevar un registro adecuado de los pacientes, vigilando las vías de mayor riesgo de infección (catéteres y ventilación mecánica). Los pacientes con más de 48 horas de haber ingresado en la UCIP, se deben monitorear, pues usualmente adquieren alguna infección. No se llevó control de las pruebas de química sanguínea durante el tratamiento, siendo estas importantes para indicar disfunción renal o hepática. Por los escasos recursos en la UCIP, la actitud preventiva, fue la mejor medida para evitar brotes infecciosos. Luego de discutir los resultados se concluyó que no hubo diferencia significativa en la frecuencia de uso de carbapenems entre los años 2009 y 2011 ($p=0.9239$). Los carbapenems deben usarse como una de las últimas alternativas antibióticas, cuando han fallado los otros protocolos. El carbapenem más usado durante ambos años en la UCIP fue el meropenem. La sensibilidad (in vitro), el estado clínico del paciente, los efectos adversos, el perfil farmacocinético y el costo, fueron los determinantes más importantes antes de decidir cuál carbapenem indicar.

2. INTRODUCCIÓN

Un carbapenem es el antibiótico beta lactámico de elección para el tratamiento de infecciones por enterobacterias, dado que es resistente a la destrucción causada por la beta lactámase del microorganismo, también es el tratamiento de elección para infecciones ocasionadas por gramnegativos que producen Beta Lactámase de Espectro Extendido (ESBL) (Katzung, 2005). Algunos estudios refieren un aumento del uso de carbapenems en unidades hospitalarias. Una de las razones para el aumento que se ha observado en la prescripción de carbapenems en niños es que a menor edad del paciente, existe una mayor probabilidad de adquirir una infección antibiótico resistente, sea esta de la comunidad o nosocomial (Curcio, 2009).

Entre los antibióticos más frecuentemente prescritos en las unidades de cuidados intensivos en Latino América, se encuentran los carbapenems, solos, o en combinación con Vancomicina. En muchos centros se consideran los carbapenems, al igual que la Vancomicina y la piperacilina tazobactam, antibióticos de uso restringido, y son los más frecuentemente indicados en pacientes con diferentes enfermedades, sin embargo, solamente se reporta un pequeño porcentaje de los tratamientos con antibióticos, en los que se les realiza un cultivo (prueba de sensibilidad) antes de su indicación y administración, lo que puede contribuir con el alto rango de patógenos con resistencia al tratamiento multidroga (García, 2003).

Los carbapenems se encuentran entre los tratamientos antimicrobianos multi-droga más efectivos contra las infecciones resistentes, y el meropenem es el más exitoso entre las alternativas de terapia inicial. Particularmente en infecciones graves (Acuner, 2011). Se emplean en el tratamiento de infecciones de vías urinarias y respiratorias, intraabdominales y del aparato reproductor femenino, así como infecciones de la piel, los tejidos blandos, los huesos y las articulaciones. Son muy útiles en el tratamiento de enfermedades nosocomiales mixtas (Velasco, 2003).

El uso de tubos orotraqueales y permanencia de más de 5 días en el servicio han demostrado ser factores de riesgo para adquirir una infección nosocomial (Motta, 2002), y mientras más alejada de la fecha de ingreso del paciente sea la presentación del máximo puntaje en la escala de falla multiórganica, representa un mayor riesgo de muerte para los pacientes en un plazo de 30 días, y la permanencia de los niños en la UCIP en su mayoría es mayor a los 5 días (Ranchos, 2001).

Es necesario llevar un control de la prescripción indicación adecuada de los carbapenems, así como posibles interacciones y efectos adversos asociados a estos, y por el aumento de resistencia de los

patógenos, así como la falta de cultivo previo a la prescripción indicación de los carbapenems (García, 2003). El uso de carbapenems en las UCIP ha ido en aumento por el alto porcentaje de patógenos con resistencia a los tratamientos multidroga (García, 2003).

Las UCIP, han aumentado el uso de carbapenems ya que en la práctica y algunos estudios, se ha encontrado un aumento de la prescripción de carbapenems en niños, pues refieren se ha observado que a menor edad del paciente, existe una mayor probabilidad de adquirir una infección antibiótico resistente, sea esta de la comunidad o nosocomial (Curcio, 2009). Además en el Hospital Roosevelt se reportan cada vez más casos de bacterias resistentes a distintos antibióticos (datos no publicados).

Para este estudio se utilizaron los datos obtenidos de los expedientes clínicos de los niños con carbapenem indicado, y en las entrevistas al personal médico y de enfermería, durante septiembre a diciembre de 2009, los que se compararon con los datos que se obtuvieron de expedientes clínicos de pacientes que estuvieron ingresados entre enero y abril de 2011.

La información generada será útil en otras investigaciones, para determinar, probar o verificar nuevos métodos o los ya establecidos, para que otros luego del diagnóstico, puedan indicar un carbapenem, para que el tratamiento antimicrobiano sea efectivo, ya sea para una infección de la comunidad o nosocomial.

3. ANTECEDENTES

Los carbapenems están estructuralmente relacionados con los antibióticos beta lactámicos. Estos penetran bien a los líquidos y tejidos corporales, incluyendo líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con un carbapenem está indicado para infecciones causadas por microorganismos susceptibles, como *P. aeruginosa*, resistentes a otros medicamentos disponibles y para el tratamiento de infecciones mixtas causadas por aerobios y anaerobios. Los carbapenems son activos contra muchas cepas de neumococos altamente resistentes a penicilinas.

Un carbapenem es el antibiótico beta lactámicos de elección para el tratamiento de infecciones por Enterobacter, dado que es resistente a la destrucción causada por la beta lactámase del microorganismo, también es el tratamiento de elección para infecciones ocasionadas por gramnegativos que producen ESBL. El ertapenem no tiene suficiente actividad contra *P. aeruginosa*, y no debe usarse para tratamiento de infecciones causadas por ese microorganismo. El imipenem o meropenem con o sin un aminoglucósido pueden ser un tratamiento eficaz para pacientes febriles con neutropenia.

Todos los carbapenems se excretan por vía renal, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. La dosis común del imipenem es de 0.25 a 0.5g por vía IV cada 6 a 8 horas (vida media 1 hora). En el adulto, la dosis habitual de meropenem es de 1g por vía IV cada 8 horas. El ertapenem tiene la vida media más prolongada (4 horas) y se administra en una dosis única diaria de 1g por vía IV o IM. La aplicación de ertapenem por vía IM es irritante, y por esta razón el medicamento está formulado con lidocaína a 1% para aplicación por esta vía.

Los efectos adversos más comunes de los carbapenems (que tienden a ser más comunes con el imipenem) son náuseas, vómito, diarrea, erupciones cutáneas y reacciones en el sitio de aplicación. Las concentraciones excesivas de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden ocasionar crisis convulsivas. El meropenem y ertapenem tienen menor probabilidad de causar convulsiones que el imipenem. Los pacientes alérgicos a penicilinas también pueden ser alérgicos a los carbapenems (Katzung, 2005).

En el año 2008 Borrór Moctezuma, E. en su tesis Ad gradum para optar al título de Química Farmacéutica, titulada: Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados que reciben como tratamiento Vancomicina en los servicios de medicina interna, cirugía, la Unidad de Cuidados Intensivos y observación de Adultos del Hospital Roosevelt, se concluye que el

seguimiento farmacoterapéutico le permite al Químico Farmacéutico integrarse al equipo multidisciplinario (médicos, Enfermeras, nutricionistas, etc.) de manera activa para colaborar a la pronta recuperación de los pacientes (Borrór, 2008).

En el año 2002 Motta Mendoza, M. en su tesis Ad gradum para optar al título de Médica y Cirujana, titulada: Factores que condicionan la presencia de infección nosocomial en pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP), se concluye la incidencia de infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala en los pacientes estudiados fueron muy arriba que el valor máximo admitido. Esto debe indicar mal seguimiento de las medidas de prevención de infecciones nosocomiales. Además refleja la falta de recursos elementales, como jabón, toallas, desinfectantes, etc. El uso de tubo orotraqueal y permanencia de más de 5 días en el servicio demostrarón ser factores de riesgo para adquirir infecciones nosocomiales, sin embargo debe tenerse cautela con esta afirmación, ya que la mayor parte de infecciones nosocomiales (73%) se presentarón antes de 5 días. Las infecciones nosocomiales resultaron ser un importante factor de riesgo de muerte en los pacientes estudiados (Motta, 2002).

En el año 2001 Ranchos Monterroso, F. en su tesis Ad gradum para optar al título de Médica y Cirujana, titulada: Identificación de falla multiórganica en niños con Sepsis, se concluye que mientras más alejada de la fecha de ingreso sea la presentación del máximo puntaje en la escala de falla multiórganica en niños que con sepsis, esto representa un mayor riesgo de muerte para los pacientes en un plazo de 30 días. La sepsis es la causa más común de muerte en la unidad de cuidados intensivos de pediatría (Ranchos, 2001).

4. MARCO TEORICO

4.1 CARBAPENEMES

Son antimicrobianos bicíclicos relacionados estructuralmente con los betalactámicos, lo que los diferencia de las penicilinas y las cefalosporinas, es que su estructura básica presenta un grupo metileno que reemplaza el azufre endocíclico del anillo betalactámico (anillo tiazolidinico), adquiriendo un amplio espectro de acción. Son derivados de las tienamicinas, un compuesto producido por *Streptomyces cottleya*. 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 clínicamente importantes y un perfil de seguridad similar al de otros β -lactámicos. El imipenem, meropenem y ertapenem son antibióticos que pertenecen a este grupo de antimicrobianos y presentan el mayor espectro de actividad conocido.

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 imipenem, además, posee una cadena lateral hidroxietilica que se une al anillo betalactámico en posición trans que le ofrece gran actividad frente a las betalactamasas. Debido a que el imipenem es rápidamente metabolizado por las dihidropeptidasas I renales, se combina con cilastatina, que es un inhibidor reversible y específico de dicha enzima, lo que prolonga su semi vida. La cilastatina carece de actividad antibacteriana. Los carbapenems son muy estables frente a la mayoría de las betalactamasas y bacterias de acción rápida. Debido a sus características estructurales y moleculares atraviesan fácilmente las paredes bacterianas de los microorganismos, para inhibir la acción de las PBP (Penicilin-Binding-Proteins). (Lorenzo y Moreno, 2005)

En 1994 se introdujo, a nivel mundial, meropenem, que presenta las ventajas de ser estable frente a la dehidropeptidasa-I renal (DHP-I), por lo que no es necesario administrarlo junto con un inhibidor enzimático como la cilastatina y muestra un excelente perfil de tolerancia.

4.2 Mecanismo de acción

Se unen con alta afinidad a la mayoría de las proteínas de unión a penicilinas PBP (Penicilin-Binding-Proteins) de alto peso molecular de las bacterias gram positivo y gram negativo, pero no a metalo betalactamasas. Los carbapenems producen una muerte celular rápida al unirse covalentemente a las PBP (Penicilin-Binding-Proteins) esenciales e inhibir la síntesis de la pared celular. Por ello, su acción antimicrobiana conduce a una producción de bacterias esféricas que se lisan con rapidez y facilidad, el meropenem, además, produce formas elongadas por su afinidad por las PBP3. Uno de los factores que más contribuye a la eficacia de los carbapenems sobre microorganismos gramnegativos es su capacidad de penetrar rápidamente a través de los canales porínicos de las bacterias, debido a su bajo peso molecular y estructura compacta, hidrofílica y zwitteriónica.

El anillo β -lactámico les confiere una elevada afinidad por las PBP (Penicilin-Binding-Proteins) aunque, existen diferencias en la afinidad de los diferentes carbapenems que pueden ponerse de manifiesto a través de los cambios morfológicos inducidos tras exposición al antimicrobiano. Así, en *Escherichia coli*, la PBP2 es la diana principal tanto de imipenem como de meropenem mientras que la PBP3 demuestra una mayor afinidad por meropenem.

En *Pseudomona aeruginosa* se demuestra una elevada afinidad de meropenem por las PBP1b, PBP2 y especialmente PBP3. Esta mayor afinidad de meropenem por las PBP3 explica el incremento de actividad de aquél frente a determinadas bacterias gramnegativas. En *Staphylococcus aureus* cabe destacar la elevada afinidad por las PBP1, PBP2, y PBP4 y baja frente a las PBP3. Por otra parte, su actividad se debe también a su estabilidad frente a un gran número y variedad de β -lactamasas, debido a su cadena lateral 6-alfa-hidroxiélica y a su efecto inhibitor sobre las mismas. Son activos frente a bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas plasmídicas o cromosómicas que son causa de resistencia a otros β -lactámicos. La excepción la constituyen las carbapenemasas expresadas, entre otras, por *Stenotrophomonasmaltophilia*, *Flavobacterium spp.* y aislamientos de *Bacteroides spp.* O *Aeromonas hydrophila*. Meropenem tiene menor poder inductor de β -lactamasas tipo I en enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa* que imipenem.

Los carbapenem, en especial el imipenem, atraviesan la barrera de la membrana externa de las bacterias gram negativas mediante una proteína específica de dicha membrana, la OprD, más que la OmpC o la OmpF, que son las utilizadas por las cefalosporinas o las penicilinas. Su característica exclusiva de permeabilidad de la membrana externa y su excelente estabilidad frente a las

betalactamasas, en comparación con otros betalactámicos, son los principales responsables del amplio espectro antibacteriano de los carbapenems y la relativa ausencia de resistencia cruzada entre los carbapenems y la relativa ausencia de la clase de antibióticos betalactámicos. No son hidrolizados, o lo son pero muy lentamente, por las penicilinasas y cefalosporinasas más comunes (enzimas clase A y C de Amber), entre ellas las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus rettgeri*, *Serratia mas cescens*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomona aeruginosa* y *Bacteroides fragilis*. Los carbapenems son hidrolizados por las enzimas de la clase B, que son metaloenzimas dependientes de cinc encontradas en *Stenotrophomonas maltophilia*, algunas especies de *Bacillus* (por ejemplo: *Bacillus cereus* y *Bacillus anthracis*) y otras especies. Se han descrito algunas enzimas clase A con actividad carbapenemasa. (Mandell y Bennett, 2006)

4.3 Farmacocinética

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. El área bajo la curva (ABC) es de 90,8 mg/h/l y de 92,5 mg/h/l. 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 gástrico⁴⁵⁻⁴⁸. Los carbapenems 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 carbapenems 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%.

4.4 Uso

Se emplea en el tratamiento de infecciones de vías urinarias y respiratorias, intraabdominales y del aparato reproductor femenino, así como infecciones de la piel, los tejidos blandos, los huesos y las articulaciones. Es muy útil en el tratamiento de nosocomiales mixtas.

4.5 Efectos adversos

Son parecidos a los de la penicilina. Puede producir intolerancia local a las inyecciones. En niños se ha observado coloración rojiza de la orina, que no se debe confundir con hematuria y que es inofensiva. Produce reactividad cruzada con otros betalactámicos en personas con hipersensibilidad a estos fármacos. Puede ocasionar convulsiones en personas con afectación en el SNC o con insuficiencia renal. En ancianos se deben ajustar las dosis según el aclaramiento de Creatinina. Carece de efectos teratogénicos, muy similar es otro fármaco de este grupo, el meropenem, que no es hidrolizado por las enzimas renales. (Velasco, 2003)

4.6 Estructura química

La estructura básica de los carbapenems, al igual que la de las penicilinas, 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, estructuralmente 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 carbomoiipirrolidinetio) que incrementa la actividad frente a gramnegativos (enterobacterias y pseudomonas) y puede además explicar también la reducción del efecto proconvulsivo observado en imipenem/cilastatina.

4.7 Espectro y actividad antimicrobiana

Los carbapenems, por sus características, bajo peso molecular y estructura zwitteriónica, tienen estabilidad frente a casi todas las β -lactamasas y elevada afinidad por las PBP poseen un espectro de actividad muy amplio. Abarca aerobios grampositivos (*S. aureus*, *estafilococos coagulasa* negativos, estreptococos, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Enterococcus faecalis* y *Rhodococcus equi*) gramnegativos (enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Moraxella spp.*) y anaerobios (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*).

El Imipenem es activo contra microorganismos gram positivo y gram negativo tanto aerobios como anaerobios. Algunos *Staphylococcus* y *Streptococcus* son resistentes al imipenem. Durante el tratamiento pueden aparecer resistencias en infecciones por *Pseudomona aeruginosa* o *Bacteroides fragilis* debidas probablemente a variaciones en las PFP-2 o en la permeabilidad de la membrana.

Meropenem es más activo que imipenem frente a gramnegativos como ocurre en *P. aeruginosa* (2-4 veces), enterobacterias (2-32 veces) y *H. influenzae* (4-8 veces) y menos frente a grampositivos (entre 2 y 4 veces) como es el caso de enterococos, estreptococos, estafilococos y listerias. El comportamiento frente a *Proteus spp.*, *Morganella spp.* y *Providencia spp.* es

variable. No poseen actividad frente a estafilococos resistentes a meticilina, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium jeikeium*, *S. maltophilia* y otros géneros productores de metalo- β -lactamasas cromosómicas. Los microorganismos son sensibles in vitro a los carbapenems cuando poseen una CMI inferior o igual a 4 mg/l y resistentes si es igual o superior a 16 mg/l. En conjunto muestran una buena actividad in vitro frente a la mayoría de microorganismos aerobios grampositivos (tabla 1). Son activos frente a *S. aureus* sensible a meticilina y a la mayoría de las especies de estafilococos coagulasa negativos sensibles a meticilina.

Las cepas resistentes a meticilina lo son también a los carbapenems. Meropenem también aumentó la proporción y la extensión de la fagocitosis y de la muerte intracelular de *S. aureus* comparado con controles que no habían recibido antibióticos. Produjo un 97% de muerte intracelular de *S. aureus* en neutrófilos y un 99,3% de muertes en macrófagos con una concentración del fármaco de 8 veces la CMI. Este efecto no se dio con imipenem. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *S. pneumoniae* son muy sensibles. Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina muestran CMI más elevadas frente a imipenem y meropenem, pero ambos se mantienen sensibles. Comparando meropenem con otros antimicrobianos, éste es en general dos a cuatro veces más activo que penicilina frente a *S. pneumoniae* y ligeramente menos activo que imipenem. Cefotaxima muestra una actividad similar o ligeramente inferior. Frente a enterococos, la actividad es variable dependiendo de la especie; así *E. faecalis* exhibe una CMI 90 de 8 mg/l y *E. faecium* de > 128-64 para meropenem y de 2 mg/l y > 8-> 128 respectivamente para imipenem. Son muy activos in vitro frente a enterobacterias, incluyendo aislamientos nosocomiales resistentes a ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, piperacilina y gentamicina (tabla 2). Meropenem es más activo frente a Enterobacteriaceae que imipenem, cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino y aminoglucósidos (tablas 2 y 3). *Proteus spp.*, *Morganella spp.* y *Providencia spp.* Son sensibles a meropenem y muestran CMI90 más elevadas frente a imipenem (0,12- 0,5 frente a 2-8). Además, la actividad de meropenem frente a estos microorganismos es, como mínimo, idéntica a la de ciprofloxacino. Meropenem es más activo que imipenem frente a prácticamente todas las especies de pseudomonas, excepto algunas cepas de *Pseudomonas putida*. También es más activo frente a *Burkholderia cepacia*, probablemente por una mayor estabilidad a las carbapenemasas. En general, más del 90% de los aislamientos de *P. aeruginosa* son inhibidos por meropenem a concentraciones < 4 mg/12, sin embargo, cuando los aislamientos son nosocomiales, las CMI90 se elevan hasta 8 mg/l. Es más activo que imipenem, ciprofloxacino y aminoglucósidos (tabla 3). *Acinetobacter spp.* Es uniformemente sensible a los carbapenems.

TABLA 1
Actividad de meropenem e imipenem (CMI90) frente a bacterias grampositivas

	Jones, 1989		King, 1989		Martín Luengo, 1993		Edward, 1995	
	I	M	I	M	I	M	I	M
<i>E. faecalis</i>	1	4	2	8	2	8	2	8
<i>E. faecium</i>	> 8	64	64	> 128	64	128	-	-
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>L. monocytogenes</i>	0,12	0,12	-	-	0,13	0,25	0,25	0,25
<i>S. aureus</i> SM	0,03	0,12	0,03	0,12	0,13	0,25***	0,13	0,25
<i>S. aureus</i> RM	4	8	0,25	2	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	0,015	0,12	-	-	-	-	1	4
Estafilococos coagulasa (-)	2	8 ^{RM}	0,12	2	0,13	4	-	-
<i>S. agalactiae</i>	0,03	0,06	0,03	0,06	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	0,015	0,008	-	-	-	-	< 0,06	< 0,06
<i>S. pneumoniae</i> SP	0,015	0,015	0,06**	0,25**	0,016	0,016	0,06	0,13
<i>S. pneumoniae</i> RP	0,12	0,25	-	-	0,5	1	0,25	1

** Incluye cepas sensibles y resistentes a penicilina.

*** Incluye cepas sensibles y resistentes a meticilina.

I: imipenem; M: meropenem; RM: resistente a meticilina; SM: sensible a meticilina; SP: sensible a penicilina; RP: resistente a penicilina.

TABLA 2
Actividad de meropenem e imipenem (CMI90) frente a microorganismos gramnegativos

	Jones, 1989		King, 1989		Martín Luengo, 1993		Edward, 1995	
	I	M	I	M	I	M	I	M
<i>E. coli</i>	0,25	0,03	0,5	0,03	0,5	0,06	0,5	< 0,06
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	1	0,06	1	0,06
<i>Klebsiella</i> sp.	0,5	0,06	0,5	0,03	-	-	-	-
<i>E. cloacae</i>	1	0,06	1	0,12	1	0,13	2	0,25
<i>E. aerogenes</i>	2	0,06	1	0,06	-	-	-	-
<i>P. agglomerans</i>	2	0,25	-	-	-	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	1	0,25	0,5*	0,06*	2	0,13	2	0,25
<i>C. freundii</i>	1	0,06	0,5	0,06	2	0,06	1	0,13
<i>C. diversus</i>	0,12	0,03	-	-	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	4	0,12	4	0,25	4	0,13	4	0,13
<i>P. vulgaris</i>	2	0,12	4	0,25	4	0,13	4	0,25
<i>M. Morganii</i>	2	0,25	4	0,12	4	0,25	4	0,25
<i>P. rettgeri</i>	1	0,12	2	0,12	2	0,13	4	0,25
<i>P. stuartii</i>	2	0,12	4	0,12	-	-	4	0,5
<i>S. enteritidis</i>	0,25	0,03	-	-	-	-	-	-
<i>S. typhi</i>	0,12	0,03	-	-	0,25	0,06	-	-
<i>Y. enterocolitica</i>	0,25	0,06	-	-	0,25	0,06	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	4	4	8	2	> 8	4
<i>A. anitratus</i>	0,25	1	0,25*	0,25*	2	2	2	2
<i>S. maltophilia</i>	> 8	128	> 128	64	> 128	> 128	-	-
<i>A. hydrophila</i>	-	-	0,25	0,03	2	0,25	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	0,03	0,03	0,06	0,004	0,06	0,008	0,13	0,008
<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-	0,12	0,01	-	-	0,25	0,03
<i>M. meningitidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. influenzae</i> B (-)	0,5	0,06	-	-	-	-	-	-
<i>H. influenzae</i> B (+)	0,25	0,03	4	0,12	2	0,13	4	0,13
<i>H. influenzae</i> (RA)	1	0,5	-	-	-	-	-	-

* Incluye diferentes especies.

I: imipenem; M: meropenem; RA: resistente a ampicilina.

TABLA 3
Actividad comparada de los carbapenems con otros antimicrobianos

Organismo	Nº de cepas	CMI90 (mg/l)					
		Meropenem	Imipenem	Ceftazidima	Cefotaxima	Gentamicina	Ciprofloxacino
Grampositivos							
<i>S. aureus</i> (SM)	3.417	0,25	0,13	> 16	4	8	0,5
<i>S. epidermidis</i> (SM)	1.317	4	1	16	64	16	16
<i>S. pyogenes</i>	392	< 0,06	< 0,06	0,25	< 0,25	16	1
<i>S. pneumoniae</i> (SP)	709	0,13	0,06	1	0,25	> 16	2
<i>S. pneumoniae</i> (RP)	143	1	0,25	32	1	16	1
<i>E. faecalis</i>	1.698	8	2	> 128	> 128	128	4
<i>L. monocytogenes</i>	155	0,25	0,25	128	128	2	1
Gramnegativos							
<i>E. coli</i>	3.683	< 0,06	0,5	< 1	< 0,25	8	0,13
<i>C. freundii</i>	656	0,13	1	64	32	32	0,5
<i>K. pneumoniae</i>	1.241	0,06	1	1	0,5	4	0,25
<i>E. cloacae</i>	1.201	0,25	2	64	64	32	0,25
<i>S. marcescens</i>	764	0,25	2	4	32	64	2
<i>P. mirabilis</i>	1.398	0,13	4	0,25	< 0,25	4	0,13
<i>P. vulgaris</i>	377	0,25	4	0,25	1	2	0,06
<i>Salmonella</i> spp.	308	< 0,06	0,5	< 1	64	1	< 0,06
<i>M. Morganii</i>	567	0,25	4	16	8	4	0,13
<i>H. influenzae</i> *	1.343	0,13	4	0,25	0,06	8	0,016
<i>N. meningitidis</i>	98	0,016	0,13	< 0,25	< 0,25	8	< 0,016
<i>N. gonorrhoeae</i> (SP/RP)	568	0,03	0,25	0,03	0,03	16	0,008
<i>M. catarrhalis</i>	212	0,008	0,13	0,5	0,5	2	0,06
<i>P. aeruginosa</i>	3.018	4	> 8	> 16	128	> 64	2
<i>B. cepacia</i>	166	8	32	16	> 32	128	8
<i>A. cacoaceticus</i>	461	2	2	64	128	64	8

SM : sensible a meticilina; SP : sensible a penicilina; RP : resistente a penicilina.

* Incluyendo cepas β -lactamasa positiva o resistentes a ampicilina

Modificada de Edwards, 1995.

Neisseria spp., *Moraxella* spp. y *H. influenzae* son sensibles a los carbapenems, aunque meropenem es más activo. Frente a *H. influenzae*, meropenem es más activo que imipenem, tanto cepas productoras como no productoras de β -lactamasas; en cepas resistentes a ampicilina y no productoras de β -lactámase, los carbapenems son, en general, menos activos. Otros microorganismos gramnegativos como *Neisseria gonorrhoeae*, tanto β -lactámase negativas como positivas, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* y *A. hydrophila* son habitualmente sensibles. Frente a Bacteroides del grupo fragilis y *Fusobacterium* spp. La actividad de meropenem es similar a la de imipenem o ligeramente más activo y superior a la de cefoxitina, clindamicina y metronidazol. Son activos frente a *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium* macnés, *Veillonella* spp. y *Peptostreptococcus* spp.; meropenem es más activo frente a *Clostridium difficile*.

En general, con ambas moléculas y frente a la mayor parte de los microorganismos, se obtienen CMB iguales o sólo dos o cuatro veces más elevadas que sus CMI. Poseen un efecto bactericida relativamente rápido. Los carbapenems poseen un prolongado efecto postantibiótico, que les confiere una acción más prolongada. La actividad de imipenem se ve poco afectada por el aumento del tamaño del inóculo bacteriano si este oscila de 10^3 a 10^6 ufc/ml pero las CMI se incrementan significativamente en medio ácido. La actividad de meropenem se ve mínimamente afectada por el tamaño del inóculo y, a diferencia de imipenem, la CMI no se altera en medio ácido. La asociación con un aminoglucósido o un glucopéptido puede ser sinérgica. No es recomendable combinar imipenem con otros β -lactámicos por ser un potente inductor de β -lactamasas.

4.8 Mecanismo de resistencia

La aparición de resistencias por impermeabilidad constituye un grave problema en enterobacterias y *P. aeruginosa*. Aunque meropenem es activo frente a *P. aeruginosa*, es posible la aparición, durante el tratamiento, de cepas resistentes por impermeabilidad debido a la pérdida de la porina OprD (OprD2), que constituye un canal selectivo para sustancias de bajo peso molecular y estructura zwitteriónica, como los carbapenems. Sin embargo, la aparición de cepas con resistencia cruzada entre imipenem y otros β -lactámicos o meropenem y quinolonas conlleva que no pueda descartarse la implicación de otras porinas (OprF, OprM) en la resistencia por impermeabilidad de *P. aeruginosa*. Por otra parte, estudios recientes sugieren que puede aparecer resistencia a meropenem sin incrementos en las CMI de imipenem, por lo que el mecanismo no sería necesariamente la pérdida de la porina OprD. La pérdida de diferentes proteínas de la membrana externa también se ha asociado a resistencia por impermeabilidad tanto en aislamientos clínicos como en mutantes de laboratorio de diferentes especies de enterobacterias (*P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*).

Porcentajes de sensibilidad de diferentes antimicrobianos (método disco-placa). Estudio multicéntrico español 1995 (n = 8.667 cepas) MER: meropenem; IMIP: imipenem; CTX: cefotaxima; AZT: aztreonam; PIP: piperacilina; AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; PIP/TAZ: piperacilina/tazobactam; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino.

Las modificaciones de las PBP que conllevan alteraciones en la afinidad son un mecanismo de resistencia y tolerancia importante sobre todo en bacterias grampositivas (*estafilococos*, *enterococos*, *L. monocytogenes* y *R. equi*). Los neumococos que tienen alteradas sus PBP y son resistentes a penicilina permanecen sensibles a los carbapenems pero con CMI más elevadas. La

inactivación enzimática por producción de carbapenemasas, aunque infrecuente, es un hecho probado en diferentes patógenos como *S. maltophilia*, *Aeromonas spp.*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *B. fragilis*, etc. Este tipo de β -lactamasas le confiere resistencia a carbenicilina, ceftazidima, cefoperazona, cefsulodina y moxalactam. Por el contrario, piperacilina y aztreonam muestran una buena actividad. Con frecuencia la resistencia se debe a la acción conjunta de varios mecanismos; así, la producción de β -lactamasas cromosómicas de la clase I, que no es un factor importante de resistencia, sí puede serlo cuando se asocia a alteraciones de la permeabilidad, pues impide que la pequeña cantidad de antibiótico que entra en la célula alcance las PBP al ser hidrolizada. Sin embargo, a pesar de los años de utilización clínica de imipenem, el nivel de resistencia a los carbapenems, con excepción de *P. aeruginosa*, permanece relativamente bajo.

4.9 Indicaciones clínicas

Los carbapenems por su amplio espectro de actividad y características farmacocinéticas se emplearán en infecciones graves y nosocomiales, particularmente cuando existe posibilidad de estar producidas por bacterias multirresistentes y polimicrobianas y nunca son fármacos de elección en infecciones leves y en profilaxis quirúrgica. La eficacia de meropenem y de imipenem-cilastatina es similar, pero este último antimicrobiano no debe utilizarse en las infecciones del SNC. Sólo deben ser utilizados, si es necesario, en las infecciones documentadas microbiológicamente, o en el tratamiento empírico de:

1. Pacientes neutropénicos febriles y en bacteriemias y septicemias de origen desconocido.
2. Infecciones intraabdominales (abscesos y peritonitis terciarios).
3. Infecciones respiratorias: son especialmente útiles en las neumonías nosocomiales que están causadas, generalmente, por bacilos gramnegativos y con frecuencia son sensibles a los carbapenems. Los fracasos terapéuticos más frecuentes ocurren en las infecciones por *P. aeruginosa*, sobre todo en pacientes con fibrosis quística. En estos casos, la asociación de un aminoglucósido no es eficaz para prevenir el riesgo de aparición de resistencias.
4. Meningitis: sólo cuando se sospeche la presencia de bacilos gramnegativos resistentes a otros antimicrobianos. En el tratamiento de estas infecciones causadas por microorganismos sensibles se empleará únicamente meropenem que tiene una seguridad y eficacia similar a la de cefotaxima o ceftriaxona. En algunas situaciones clínicas este carbapenem puede tener ventajas sobre estas cefalosporinas (meningitis producidas por *Enterobacter spp.* resistente a cefotaxima, *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima, etc.)

5. Infecciones de piel, tejidos blandos y hueso (osteomielitis, artritis séptica), cuando se sospeche la implicación de bacilos gramnegativos resistentes a otros agentes. El tratamiento de una osteomielitis durante seis semanas con un carbapenem tiene una eficacia similar al de la terapia combinada.
6. Infecciones graves y complicadas del tracto urinario cuando se sospeche una etiología por bacilos gramnegativos resistentes a otros antimicrobianos.

4.10 Efectos secundarios

Salvo a nivel del SNC, el perfil de toxicidad de ambos antimicrobianos es similar. En términos generales 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 recurrentes náuseas, vómitos, diarrea, exantema y prurito. En estudios comparativos de meropenem e imipenem/cilastatina fue necesario abandonar el tratamiento en el 1,4% y 1,8% de los pacientes respectivamente. No se han realizado estudios en embarazadas por lo que no está indicada su utilización en este período. No hay datos sobre la excreción por la leche materna por lo que si la utilización es imprescindible deberá suspenderse la lactancia.

4.11 Reacción local y de hipersensibilidad

Existen evidencias clínicas de alergenidad cruzada entre los carbapenems y otros β -lactámicos (penicilina y cefalosporinas). En los ensayos clínicos realizados con meropenem fueron excluidos los pacientes con hipersensibilidad de tipo inmediato a penicilinas. En cualquier caso, antes de su administración se deberá valorar si existen antecedentes de sensibilidad a β -lactámicos y cuando se administre imipenem por vía intramuscular, a lidocaína. Durante su administración han aparecido de forma ocasional, cuadros de necrosis epidérmica tóxica, siendo más frecuentes, pero también raras, la aparición de erupciones cutáneas, prurito o urticaria, fiebre y reacciones anafilácticas. Apareció exantema en el 2,3% de los 3.220 tratados con meropenem y en el 1,2% de los 1.037 con imipenem/cilastatina. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con imipenem por vía intramuscular pueden presentar eritema, dolor local e induración.

4.12 Efectos gastrointestinales

La incidencia de náuseas y vómitos en estudios comparativos han sido del 0,8% (meropenem) y 1,4% (imipenem-cilastatina) y no ofrecen diferencias significativas; pero es necesario señalar que el primero de los antimicrobianos se administró en bolo intravenoso directo o en perfusión de 20-30 minutos, mientras que imipenem se perfundió entre 30 y 60 minutos. Cuando la administración de

este último se realiza a mayor velocidad, la incidencia asciende hasta el 3,8% en estudios generales o al 21% en algunos grupos de pacientes neutropénicos. Estos efectos están relacionados no sólo con la velocidad de la perfusión sino también con la dosis (son mayores cuando se administran 4 g/día). La incidencia global de diarrea asociada al uso de carbapenems se sitúa en torno al 2% y en los estudios comparativos directos en el 1%.

4.13 Nefrotoxicidad

En los ensayos realizados se ha confirmado un buen perfil de seguridad. Se ha observado elevación de la creatinina en 3 pacientes sobre los 1.059 tratados con meropenem y en 4 sobre los 1.037 a los que se administró imipenem. La combinación de este último con cilastatina tiene como objetivo por una parte evitar la acción de las DHP I que inactivan a imipenem y, por otra, proteger al paciente de la nefrotoxicidad. Otros efectos que se han detectado son oligoanuria, poliuria, incremento del nitrógeno ureico y presencia de hematíes y leucocitos en orina.

4.14 Toxicidad neurológica

Las alteraciones del SNC no son frecuentes pero, tras la administración de imipenem, a veces se han comunicado mioclonías, alteraciones psíquicas, estados confusionales o convulsiones, así como vértigo y alteraciones del sentido del gusto. La aparición de convulsiones es la acción tóxica más grave, pero es poco frecuente. Se ven sobre todo en pacientes con patología subyacente del SNC o función renal disminuida y cuando se administra a altas dosis, observándose hasta en un 33% durante el tratamiento de meningitis en niños. Meropenem, en los modelos experimentales, tiene menos efectos secundarios localizados en el SNC que imipenem asociado o no a cilastatina. En los ensayos clínicos comparados no se empleó imipenem-cilastatina y la incidencia de crisis comiciales con meropenem fue 0,38%. No existieron diferencias significativas con otras pautas terapéuticas como cefalosporinas (0,37%) o clindamicina asociada a un aminoglucósido (0,21%).

4.15 Interacciones hematológicas y bioquímicas

Ocasionalmente se han descrito alteraciones hematológicas como eosinofilia o trombocitosis. La incidencia no fue significativa (2,4% y 1,2% para meropenem y 2,9% y 1% para imipenem). Las alteraciones bioquímicas más frecuentes con imipenem cilastatina han sido incrementos moderados y transitorios de GOT (3,6%), GPT (3,5%) o fosfatasa alcalina (3%). Con meropenem, la elevación de las transaminasas fue del 5% de los pacientes tratados y en raras ocasiones, aumentó la fosfatasa alcalina.

4.16 Efectos sobre la flora intestinal

Con imipenem, igual que ocurre con otros β -lactámicos, se han descrito cuadros de colonización y sobreinfección con tasas de 16% y 5,5%, respectivamente. Los microorganismos que se encuentran involucrados más frecuentemente son *Candida spp.*, otros hongos y diversas bacterias como *Pseudomonas spp.*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *E. faecalis* y estafilococos coagulasa negativos. La administración de imipenem afecta a la flora intestinal, disminuye el número de *Enterobacteriaceae* y *Bacteroides spp.* y ocasionalmente se aísla *C. difficile*. El desarrollo de colitis pseudomembranosa por *C. difficile* se sitúa en términos generales en torno a 0,1%. La flora fecal recobra su situación una semana después de cesar el tratamiento. Con meropenem las tasas de sobreinfección y colonización son similares y los microorganismos implicados son *Candida spp.*, *S. milleri*, enterococos y estafilococos coagulasa negativos.

4.17 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. 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, localización y gravedad de la infección y del estado del paciente. 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).

En niños de peso superior a 40 kg, se dará la misma dosis que en adultos, si el peso es menor, se administrarán 15 mg/kg/6 h, no utilizando dosis superiores a 2 g/día. No existen datos clínicos suficientemente contrastados en niños menores de tres meses o en niños con función renal alterada.

La presentación intramuscular deberá administrarse de forma profunda en un músculo voluminoso 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. En la actualidad no existe experiencia en niños con insuficiencia renal. En niños mayores de tres meses y hasta doce años se emplean dosis de 10-20 mg/kg cada 8 h. Si el peso es superior a 50 kg se emplearán las mismas dosis que en el adulto. En las meningitis, la dosis recomendada es de 40 mg/kg/8 h (Goodman & Gilman, 2006).

5. JUSTIFICACIÓN

Es función del Químico Farmacéutico el monitorear el uso de los carbapenems en niños de la UCIP del Hospital Roosevelt, sus efectos, así como la evolución y pronóstico de la enfermedad dentro del servicio de farmacia hospitalaria.

Ante el incremento en el uso de los carbapenems en niños de la UCIP del Hospital Roosevelt se consideró necesario revisar el uso de los carbapenems porque son los antibióticos que se utilizan cuando ningún otro antibiótico es efectivo, como alternativa en pacientes con enfermedades asociadas a bacterias multirresistentes, sean estas de la comunidad o nosocomiales, ya que los carbapenems son altamente estables a la hidrólisis por β -lactamasas y que parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a altos inóculos de cepas de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), también llamadas de espectro ampliado (BLEA) (Ranchos, 2001). El aumento de la prescripción de carbapenems en niños, se debe probablemente a que se observó un aumento en cepas resistentes en el hospital Roosevelt (datos no publicados). Además se ha reportado que a menor edad del paciente, existe una mayor probabilidad de adquirir una infección antibiótico resistente, sea esta de la comunidad o nosocomial (García, 2003).

Esta investigación sobre prescripción, indicación y dosificación de carbapenems en Guatemala, pretende crear un archivo que brinde mayor información en el manejo de los carbapenems en la UCIP del Hospital Roosevelt y que permita establecer parámetros de referencia como guía para la adecuada utilización del carbapenem.

6. OBJETIVOS

6.1 Generales

- 6.1.1 Describir la indicación, efectos asociados y resultados del uso de carbapenems en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt.
- 6.1.2 Comparar los resultados de los pacientes internados en UCIP durante agosto a noviembre del año 2009 con los pacientes internados durante febrero a mayo del año 2011, para verificar si se prestan las mismas condiciones de prescripción-indicación del carbapenem.

6.2 Específicos

- 6.2.1 Documentar los hallazgos de laboratorio en los pacientes tratados con carbapenems en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt, describiendo los exámenes de laboratorio al inicio del tratamiento, durante y al ser omitido el carbapenem.
- 6.2.2 Evaluar la duración del tratamiento, dosis y frecuencia del carbapenem según la literatura.
- 6.2.3 Analizar la prescripción-indicación de carbapenems entre las dosis y la frecuencia.
- 6.2.4 Evaluar la química sanguínea durante el tratamiento con el carbapenem, analizando los resultados de las pruebas de creatinina, nitrógeno de urea, transaminasa oxal-acetato, transaminasa glutaril piruvato, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta y gamma glutamil transferasa para verificar si hubo disfunción renal o hepática en el paciente.
- 6.2.5 Comparar la frecuencia de uso de los carbapenems durante los años 2009 y 2011.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo de Trabajo

Expedientes de los niños hospitalizados en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt bajo terapia con Carbapenems.

7.2 Recursos Humanos

Dr. Mario Augusto Melgar Toledo

Dr. José Luis Chacón Montisi

Dr. Oscar Leonel Morales Estrada

Dr. Marco Augusto Guerrero Rojas

Dr. Raúl Velazco

Br. Greegh Arévalo Marini

Personal médico y de enfermería del hospital.

7.3 Recursos Materiales

7.3.1 Equipo:

- Computadora personal
- Impresora
- Modem
- Calculadora

7.3.2 Materiales:

- Expedientes clínicos
- Boleta de recolección de datos
- Hojas de control de exámenes

7.3.3 Biblioteca

-Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

-Universidad del Valle de Guatemala.

-Universidad Francisco Marroquín

7.3.4 Materiales y Útiles de Oficina

- Papel
- Tinta
- Folders
- Gancho para folder

7.4 Metodología

El estudio se realizó de forma retrospectiva, se evaluaron las formas recolectoras de datos que fueron realizadas de septiembre a diciembre del 2009 y los datos de expedientes clínicos de pacientes ingresados en UCIP entre enero a abril del 2011. Se utilizaron métodos estadísticos para la comparación de datos en ambos grupos: el promedio, desviación estándar, frecuencia absoluta y porcentajes.

Los datos de septiembre a diciembre de 2009 se recolectaron previamente a través de visitas al Hospital Roosevelt durante 3 a 5 días por semana para la recopilación de la información sobre la prescripción-indicación de carbapenems en la UCIP, utilizando para la obtención de datos los expedientes de los pacientes que estuvieron internos, por medio de entrevistas al personal médico y de enfermería del área (Ver anexo 1: formas recolectoras de datos).

Los datos de enero a abril de 2011 se recolectaron del expediente clínico del paciente a través de una forma recolectora de datos (Ver anexo 1: formas recolectoras de datos).

Los grupos de pacientes estudiados se analizaron para comparar los cambios en la cantidad de pacientes hospitalizados en el área, motivo por el cual ingresaron al área, si el paciente fue trasladado de otro hospital, cómo estuvo la prevalencia de las enfermedades más comunes, como las menos comunes, comparar la cantidad indicada de carbapenems en los dos grupos, tipo de carbapenems, cuantos pacientes sanaron, cuantos pacientes murieron, el sexo de los pacientes, rango de edad, diagnóstico, y otros datos de los pacientes a los que se les indicó carbapenem e ingresaron a la UCIP del Hospital Roosevelt.

7.5 Instrumento

Para recopilar la información sobre la prescripción-indicación de carbapenems en la UCIP durante el año 2009, se utilizaron los expedientes de los pacientes que estuvieron internos. Las entrevistas al personal médico y de enfermería del área se realizaron por medio de encuestas utilizando formatos que contenían información de los datos generales del paciente, antecedentes médicos, motivo de ingreso al hospital y qué se le diagnosticó, datos sobre el carbapenem indicado, la concentración indicada, fecha de inicio del tratamiento hasta su omisión, y su química sanguínea durante el tratamiento (Ver anexo 1: formas recolectoras de datos).

Para la recopilación de la información de enero a abril del año 2011, se utilizó la misma forma recolectora de datos (Ver anexo 1: formas recolectoras de datos).

7.6 Método estadístico

7.6.1 Diseño de investigación

El total de pacientes internados en la UCIP del Hospital Roosevelt durante septiembre a diciembre del año 2009 fueron 150, y los pacientes internados de enero a abril del año 2011 fueron 165.

7.6.2 Diseño de muestreo

Se tomaron todos los pacientes a los cuales se les indicó un carbapenem dentro de la UCIP, durante el periodo de tiempo establecido, a quienes se les dio seguimiento durante su estadía en el hospital.

7.6.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés, de la siguiente manera:

- a) Variables cuantitativas: promedio y desviación estándar (edad, tiempo y tratamiento).
- b) Variables cualitativas: frecuencias absolutas y porcentajes.
- c) Comparar las frecuencias obtenidas.

Las variables estudiadas se incluyen en el anexo No. 2, tabla de variables.

La comparación de los dos grupos de pacientes de niños de la UCIP del Hospital Roosevelt internados de septiembre a diciembre del 2009 y los pacientes internados del enero a abril de 2011.

Se hizo de la siguiente manera:

- a) Sobre % o frecuencia del uso de carbapenems entre los pacientes del año 2009 y los pacientes del año 2011.
- b) El número de muestras fueron 315.
- c) Prueba de hipótesis de proporciones usando la distribución Z como mejor aproximación de la distribución binomial (a dos colas) a un nivel de significancia alfa = 0.05 ($\alpha = 0.05$).
- d) $H_0: \Pi_{2009} = \Pi_{2011}$
- e) $H_a: \Pi_{2009} \neq \Pi_{2011}$

Descriptivamente se compararon los pacientes del año 2009 versus los pacientes del año 2011 sobre el porcentaje (%) de indicación y no indicación del carbapenem y tipos de carbapenems usados.

Los datos se presentan en tablas y gráficas, las gráficas usadas son de barras, pues estas muestran la frecuencia absoluta de los datos.

8. RESULTADOS

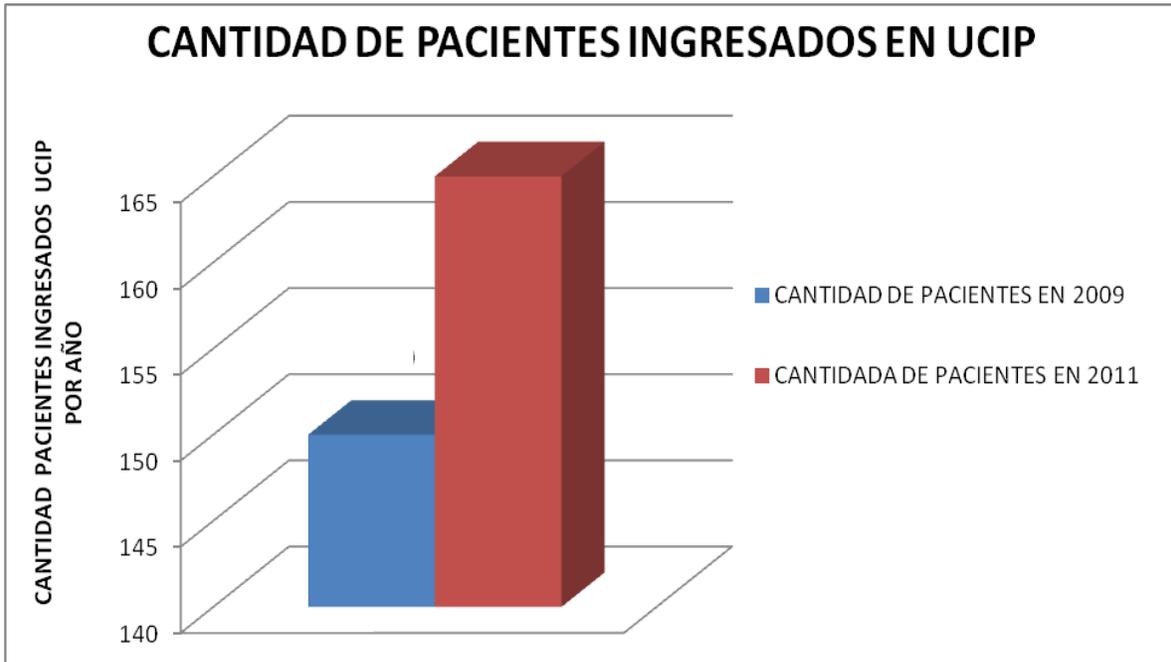
Se realizó la investigación tomando los datos de los pacientes que tuvieron indicado un carbapenem en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (desde ahora UCIP), los pacientes que estuvieron internados en el área durante los meses de agosto a noviembre del año 2009 fueron 150, de los pacientes que iniciaron su tratamiento de carbapenem fueron 23 (15.33%) del total de pacientes ingresados al área. Se comparó con los pacientes que estuvieron en el UCIP durante los meses de febrero a mayo del año 2011, estos fueron en total 165, de los cuales 27 (16.40%) tuvieron indicado un carbapenem.

TABLA No. 1 Pacientes internados en UCIP.

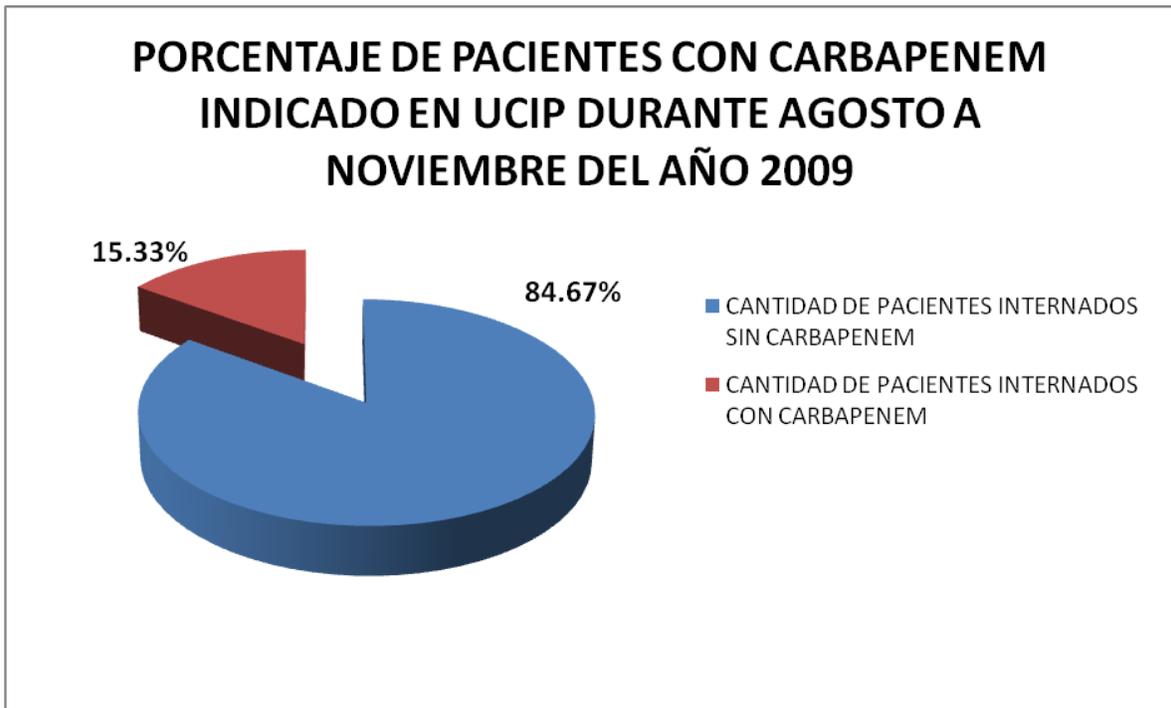
PACIENTES INTERNADOS EN UCIP*						
FECHA	No. Total pacientes por año	No. Pacientes con carbapenem por año	% pacientes con carbapenem por año	No. Total Pacientes por mes	No. Pacientes con carbapenem por mes	% pacientes con carbapenem por mes
2009	150	23	15.33 %			
Agosto				40	2	5 %
Septiembre				35	10	28.57 %
Octubre				40	4	10 %
Noviembre				35	7	20 %
2011	165	27	16.30 %			
Febrero				30	7	23.33 %
Marzo				41	6	14.63 %
Abril				46	8	17.39 %
Mayo				48	6	12.50 %

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

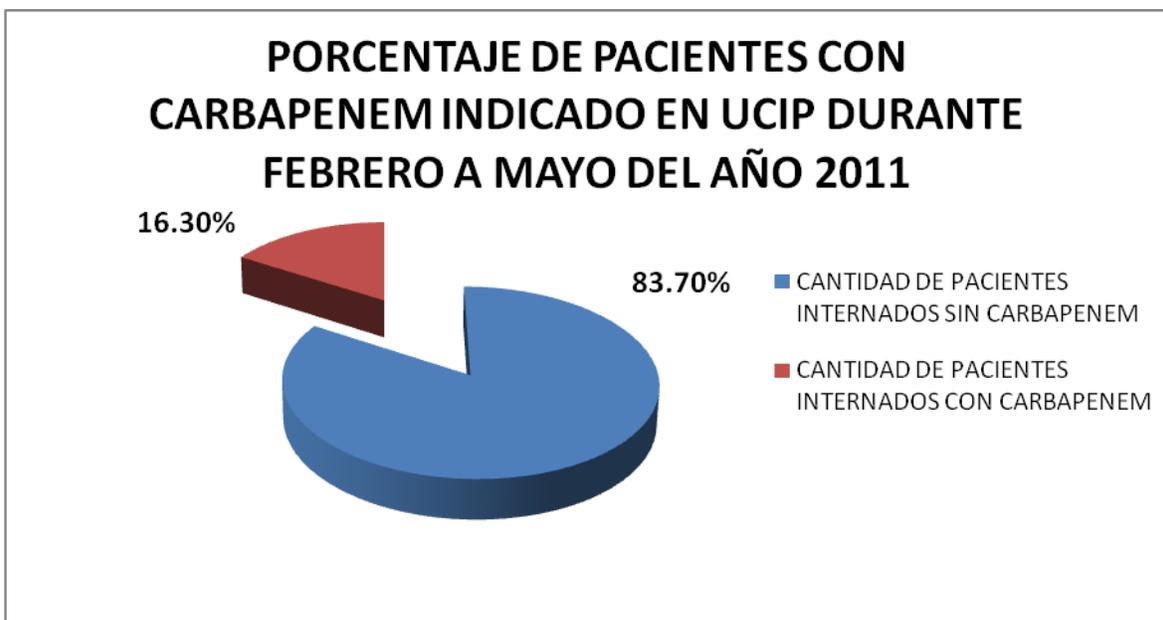
GRAFICA No. 1 Cantidad de pacientes ingresados en UCIP.



GRAFICA No. 2 Porcentaje de pacientes con carbapenem indicado en UCIP durante agosto a noviembre de año 2009.



GRAFICA No. 3 Porcentaje de pacientes con carbapenem indicado en UCIP durante febrero a mayo del año 2011.



Durante el año 2009 a los pacientes que se les indicó meropenem fueron 19 (12.67%), y los que tuvieron indicado imipenem fueron 4 (2.67%) pacientes. Durante el año 2011 los pacientes a los que se les indicó meropenem fueron 24 (14.54%), y a los que se les indicó imipenem fueron 3 (1.82%) pacientes.

TABLA No. 2 Tipo de carbapenem indicado en UCIP.

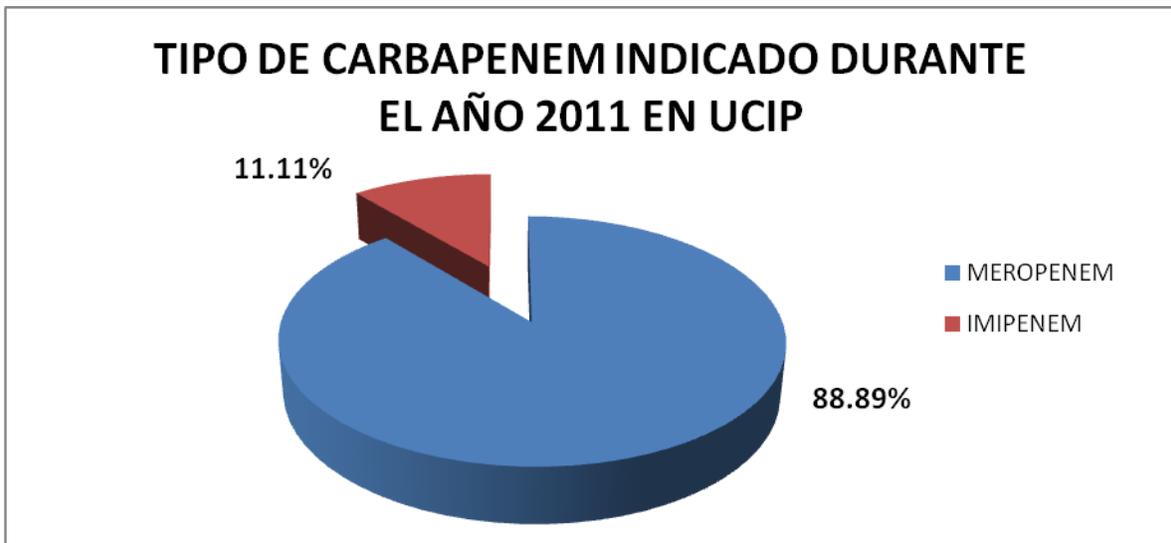
TIPO DE CARBAPENEM INDICADO EN UCIP*					
AÑO	NUMERO DE PACIENTES CON CARBAPENEM INDICADO	NUMERO DE PACIENTES CON MEROPENEM INDICADO	% PACIENTES CON MEROPENEM INDICADO	NÚMERO DE PACIENTES CON IMPENEM INDICADO	% PACIENTES CON IMPENEM INDICADO
2009	23	19	82.60 %	4	17.40 %
2011	27	24	88.89 %	3	11.11 %

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

GRAFICA No. 4 Tipo de carbapenem indicado durante el año 2009 en UCIP.



GRAFICA No. 5 Tipo de carbapenem indicado durante el año 2011 en UCIP.



La edad promedio de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCIP, y se les indicó tratamiento con carbapenem durante los meses de agosto a noviembre del año 2009, fue de 4.41 años. La edad promedio de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCIP, y se les indicó tratamiento con carbapenem durante los meses de febrero a mayo del año 2011, fue de 3.6 años.

TABLA No. 3 Edad de los pacientes internados con carbapenem indicado en UCIP.

EDAD DE LOS PACIENTES INTERNADOS CON CARBAPENEM INDICADO EN UCIP*		
AÑO	EDAD PROMEDIO	RANGO DE EDADES
2009	4.41 años \pm 1.83	1 mes–13 años
2011	3.6 años \pm 0	2 meses–12 años

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

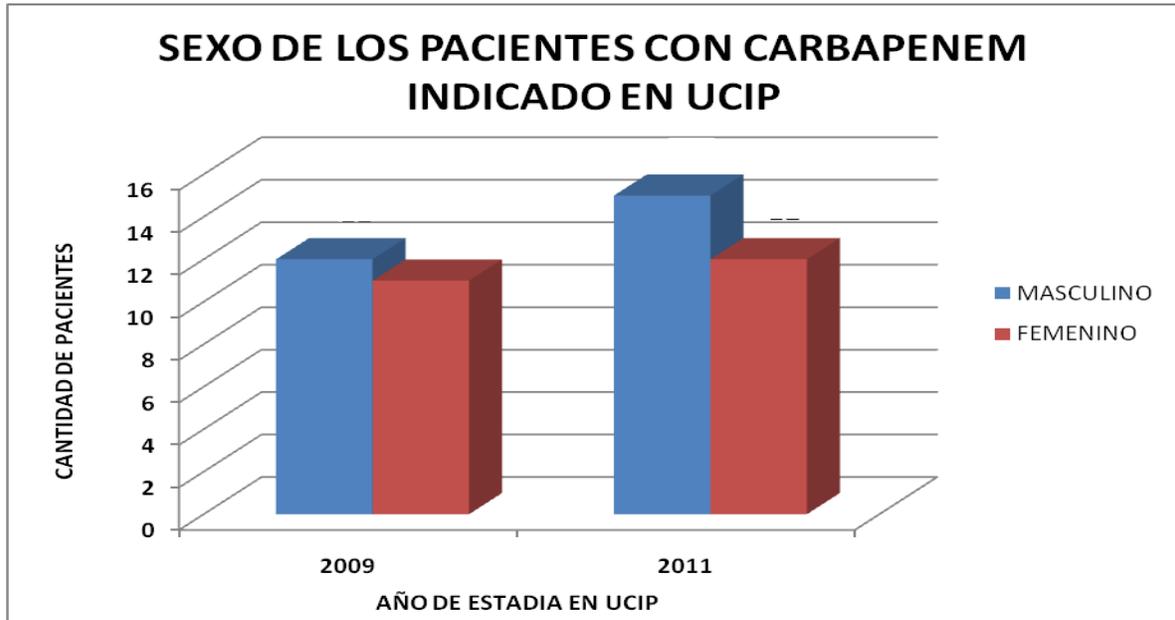
Durante el año 2009 los pacientes de sexo masculino a los que se les indicó carbapenem fueron 12 (8%), y las pacientes de sexo femenino a las que se les indicó carbapenem, fueron 11 (7.33%). Durante el año 2011 los pacientes de sexo masculino que tuvieron indicado carbapenem fueron 15 (9.09%), y las pacientes de sexo femenino que tuvieron indicado carbapenem fueron 12 (7.27%).

TABLA No. 4 Sexo de los pacientes internados con carbapenem indicado en UCIP.

SEXO DE LOS PACIENTES INTERNADOS CON CARBAPENEM INDICADO EN UCIP*				
AÑO	PACIENTES SEXO MASCULINO	% PACIENTES SEXO MASCULINO	PACIENTES SEXO FEMENINO	% PACIENTES SEXO FEMENINO
2009	12	8.00 %	11	7.33 %
2011	15	9.09 %	12	7.27 %

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

GRAFICA No. 6 Sexo de los pacientes con carbapenem indicado en UCIP.



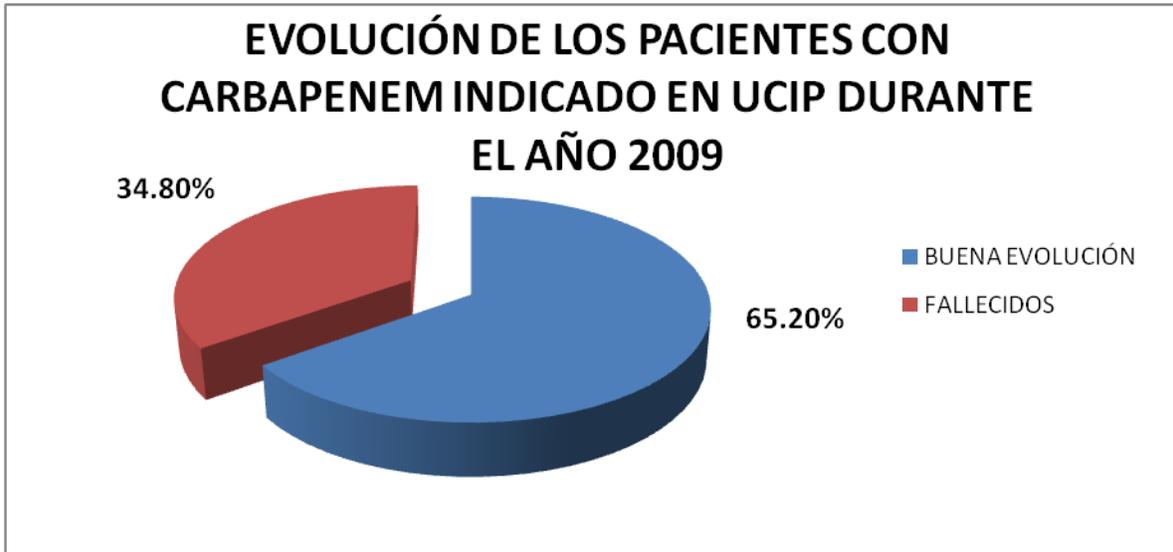
Los pacientes a los cuales durante el tratamiento con el carbapenem se les tomó como de buena evolución, fueron los que no fallecieron, y a los pacientes que se les tomó como de mala evolución, fueron los que fallecieron. Durante el año 2009, los pacientes cuya evolución fue buena, fueron 15 (65.20%), y en quienes la evolución fue mala, fueron 8 (34.80%) pacientes que tuvieron indicado un carbapenem. Durante el año 2011 los pacientes en los que la evolución fue buena fueron 21 (77.78%), y en los que la evolución fué mala fueron 6 (22.22%) pacientes que tuvieron indicado un carbapenem.

TABLA No. 5 Evolución de pacientes con carbapenem indicado en UCIP.

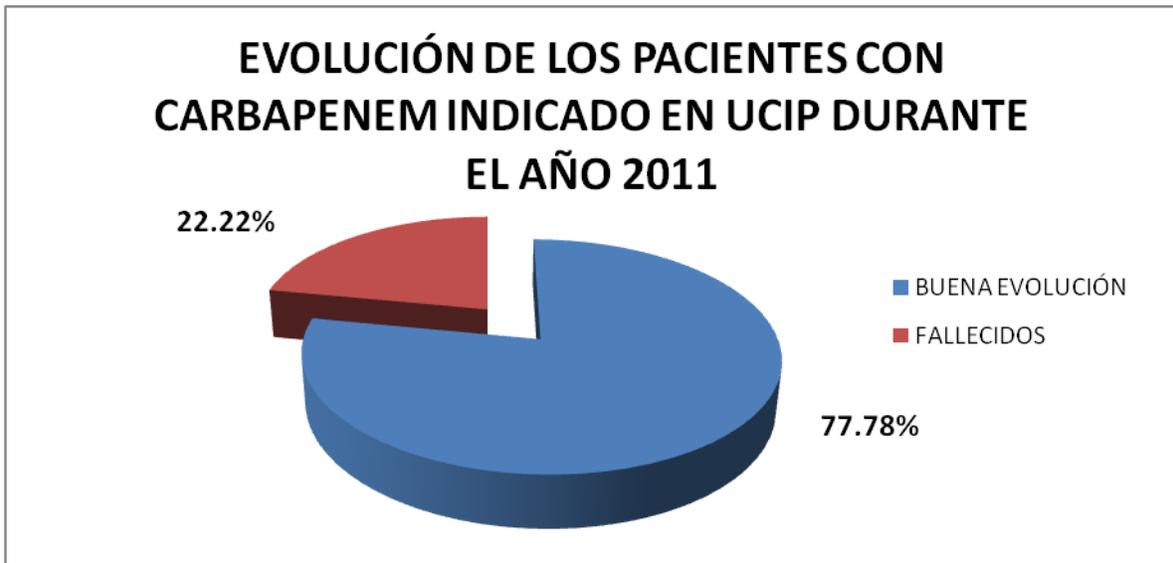
EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON CARBAPENEM INDICADO EN UCIP*					
AÑO	TOTAL DE PACIENTES POR AÑO CON CARBAPENEM	NÚMERO DE PACIENTES CON BUENA EVOLUCION	% PACIENTES CON BUENA EVOLUCIÓN	NÚMERO DE PACIENTES FALLECIDOS	% PACIENTES FALLECIDOS
2009	23	15	65.20 %	8	34.80 %
2011	27	21	77.78 %	6	22.22 %

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

GRAFICA No. 7 Evolución de los pacientes con carbapenem indicado en UCIP durante el año 2009.



GRAFICA No. 8 Evolución de los pacientes con carbapenem indicado en UCIP durante el año 2011.



Los días promedio que los pacientes tuvieron indicado el tratamiento de un carbapenem durante el año 2009 en la UCIP, fueron de 12.55 días, siendo el mínimo de días de tratamiento 2, y el máximo de días de tratamiento 29. Durante el año 2011 los días promedio que los pacientes tuvieron indicado el tratamiento de un carbapenem, fueron de 10.55 días, siendo el mínimo de días de tratamiento 1, y el máximo de días de tratamiento 23.

TABLA No. 6 Días promedio del uso del carbapenem en UCIP.

DIAS PROMEDIO DEL USO DEL CARBAPENEM EN UCIP*		
AÑO	2009	2011
DÍAS PROMEDIO DE USO	12.55 días \pm 7.96	10.55 días \pm 5.79

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Los días promedio que los pacientes estuvieron internados en el hospital durante el año 2009 desde su ingreso hasta su egreso, o hasta la omisión del tratamiento del carbapenem, fueron de 19.43 días, y durante el año 2011 los días promedio de estadía en el hospital, fueron de 21.15 días.

TABLA No. 7 Días promedio de estadía hospitalaria en UCIP.

DIAS PROMEDIO DE ESTADÍA HOSPITALARIA EN UCIP*		
AÑO	2009	2011
DÍAS PROMEDIO DE ESTANCIA	19.43 días \pm 12.01	21.15 días \pm 10.76

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

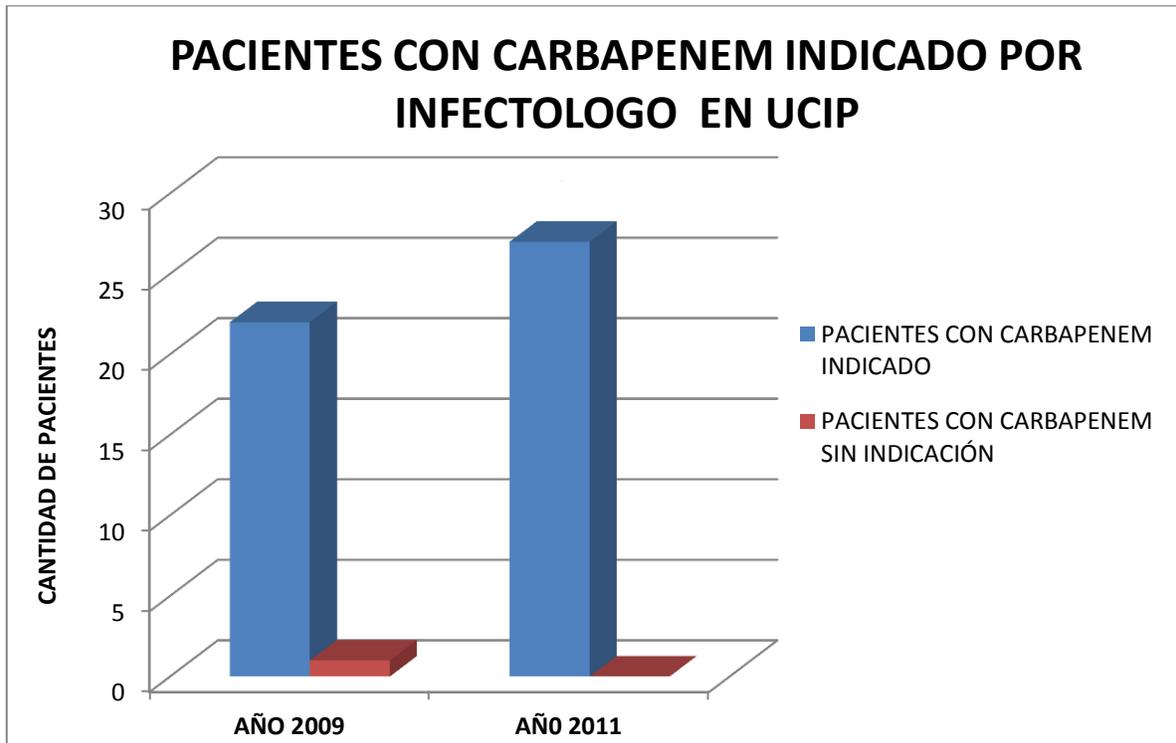
Durante el año 2009 los pacientes que tuvieron indicado un carbapenem en la UCIP, fueron 23. De estos 23 pacientes, solo 1 paciente no fue autorizado por el infectólogo para iniciar el tratamiento antibiótico, el 95.65% de los pacientes tuvo autorizado el carbapenem, y el 4.35% no fue autorizado el carbapenem por el infectólogo. Durante el año 2011 el 100% de los pacientes a los que se les indicó el carbapenem fue aprobado por el infectólogo.

TABLA No. 8 Pacientes con carbapenem indicado por infectólogo en UCIP.

PACIENTES CON CARBAPENEM INDICADO POR INFECTOLOGÓ EN UCIP*				
AÑO	TOTAL DE PACIENTES POR AÑO	NÚMERO DE PACIENTES CON INDICACIÓN DEL CARBAPENEM	NÚMERO DE PACIENTES SIN INDICACION DEL CARBAPENEM	% PORCENTAJE DE PACIENTES CON INDICACIÓN DEL CARBAPENEM
2009	23	22	1	95.65 %
2011	27	27	0	100 %

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

GRAFICA No. 9 Pacientes con carbapenem indicado por infectólogo en UCIP.



Los diagnósticos más frecuentes en la UCIP durante el período de tiempo entre agosto a noviembre del año 2009 en los pacientes que tuvieron indicado un carbapenem fueron: choque séptico, dengue hemorrágico, Artritis reumática juvenil, Politraumatismo, Post resección y anastomosis de esófago, Síndrome de Down, Herida por arma de fuego toraco abdominal y en muslo izquierdo, Neumonía nosocomial, Hipotiroidismo controlado, Trauma craneoencefálico grado III, Sepsis neonatal, Debilidad miembros inferiores por trauma medular, Sepsis abdominal, Citomegalovirus, Lupus + síndrome de Cushing, Polirradiculoneuropatía (Sx. Guilliam Barré).

Los diagnósticos más frecuentes en la UCIP durante el periodo de tiempo entre agosto a noviembre del año 2011 en los pacientes que tuvieron indicado carbapenem fueron: Pancreatitis, Choque séptico, Choque anafiláctico, Encefalitis, Post pilorectomía, Leucemia Linfoblástica Aguda pre B temprana, Neumonía, Quemadura superior brazo izquierdo, Hemorragia Gastro Intestinal Superior Resuelta (HGIS-R), Hemorragia secundaria, Empiema, Politraumatismo, Post craneotomía, Trauma cráneo encefálico grado III, Post Laringitis Post Extubación (LPE), Post toracotomía posterolateral derecha, Post drenaje hematoma subdural, Neumonía nosocomial, Síndrome Diarreico Agudo más Deshidratación (SDA + DHE) con choque, Enfermedad renal crónica V, Perforación intestinal.

TABLA No. 9 Diagnósticos más frecuentes en UCIP.

DIAGNOSTICO MÁS FRECUENTES EN UCIP*	
PATOLOGIAS DURANTE EL AÑO 2009	PATOLOGIAS DURANTE EL AÑO 2011
Choque séptico	Pancreatitis
Dengue hemorrágico	Choque séptico
Artritis reumática juvenil	Choque anafiláctico
Politraumatismo	Encefalitis
Post resección y anastomosis de esófago	Post pilorectomía
Síndrome de Down	LLA ¹ pre B temprana
Herido por arma de fuego toraco abdominal y en muslo izq.	Neumonía
Neumonía nosocomial	Quemadura superior brazo izquierdo
Hipotiroidismo controlado	HGIS-R ²
Trauma craneoencefálico grado III	Hemorragia secundaria
Sepsis neonatal	Empiema
Debilidad miembros inferiores por trauma medular	Politraumatismo
Sepsis abdominal	Post craneotomía
Citomegalovirus	Trauma cráneo encefálico grado III
Lupus + síndrome de Cushing	Post LPE ³
Polirradiculoneuropatía (Sx. Guilliam Barré)	Post toracotomía posterolateral derecha
	Post drenaje hematoma subdural
	Neumonía nosocomial
	SDA + DHE ⁴ con choque
	Enfermedad renal crónica V
	Perforación intestinal

UCIP*: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

LLA¹: Linfoma Linfoblástica Agudo.

HGIS-R²: Hemorragia Gastro Intestinal Superior Resuelta.

LPE³: Laringitis Post Extubación.

SDA+DHE⁴: Síndrome Diarreico Agudo más Deshidratación.

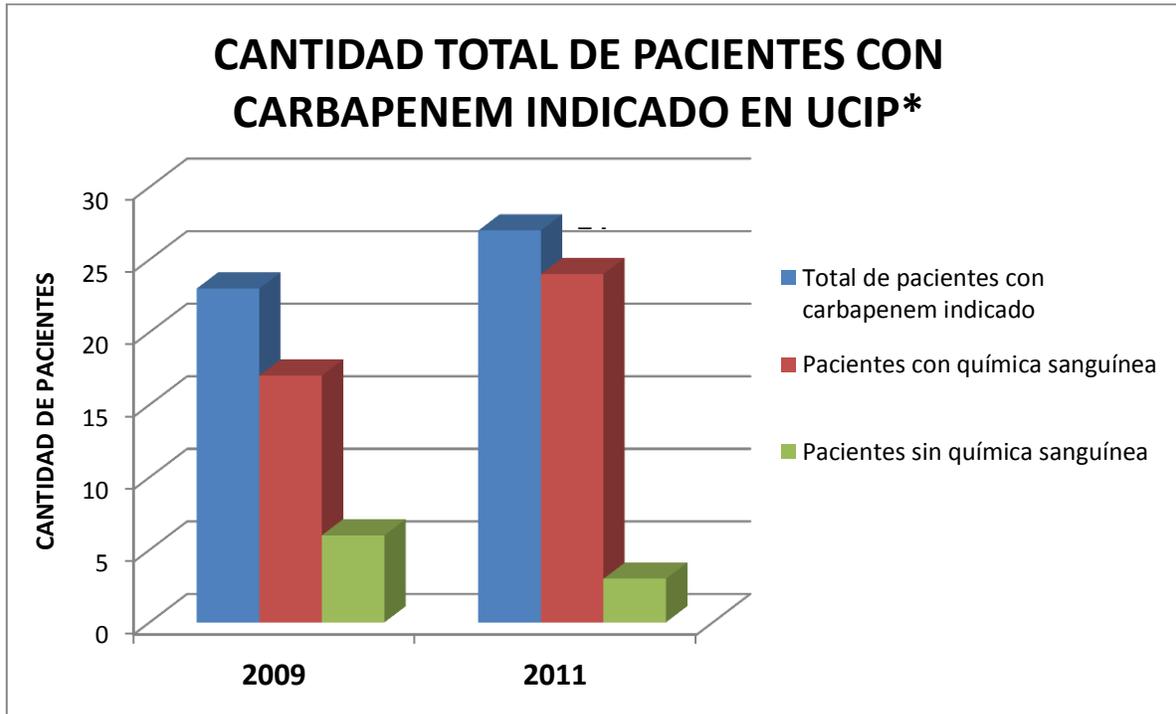
La cantidad de pacientes a los que se les indicó un carbapenem durante el año 2009, fueron 23 en total, de estos, se le realizaron exámenes de química sanguínea solo a 17 (73.91%) pacientes. A los otros 6 (26.09%) pacientes, no se les realizó exámenes de química sanguínea. Comparado con el año 2011, que su total de pacientes a los que se les indicó carbapenem fueron 27, de estos se les realizo exámenes de química sanguínea a 24 (88.89%) pacientes. A los otros 3 (11.11%) pacientes, no se les realizó examen de química sanguínea.

TABLA No. 10 Cantidad total de pacientes con carbapenem indicado en UCIP.

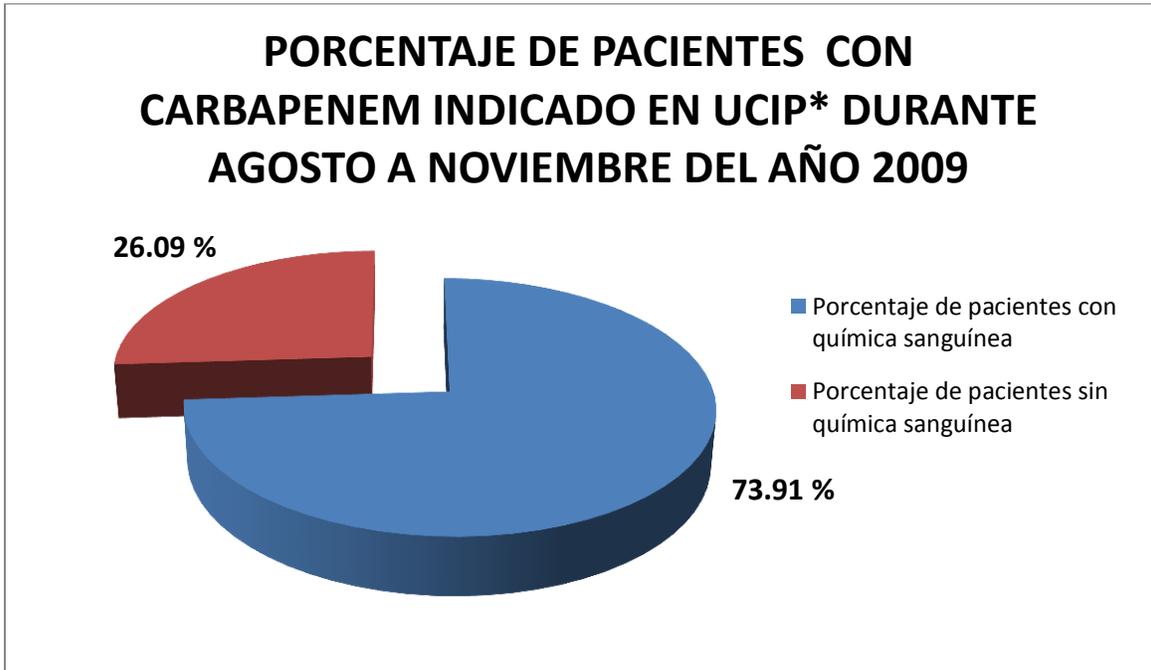
CANTIDAD TOTAL DE PACIENTES CON CARBAPENEM INDICADO EN UCIP*					
AÑOS	Total de pacientes con carbapenem indicado	Pacientes con química sanguínea	% Pacientes con química sanguínea	Pacientes sin química sanguínea	% Pacientes sin química sanguínea
2009	23	17	73.91 %	6	26.09 %
2011	27	24	88.89 %	3	11.11 %

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

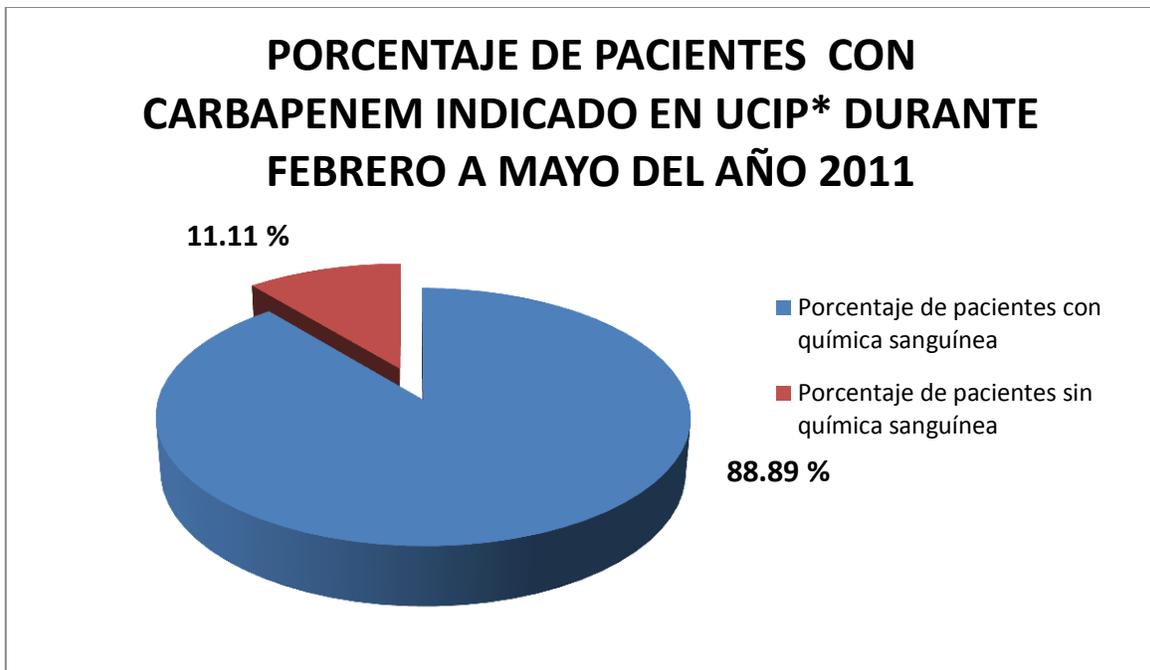
GRAFICA No. 10 Cantidad total de pacientes con carbapenem indicado en UCIP.



GRAFICA No. 11 Porcentaje de pacientes con carbapenem indicado en UCIP durante el año 2009.



GRAFICA No. 12 Porcentaje de pacientes con carbapenem indicado en UCIP durante el año 2011.



Los resultados de la química sanguínea que se hicieron a los pacientes en ambos años, para identificar si hubo daño renal o hepático, antes o durante el tratamiento con el carbapenem, se realizó tomando las pruebas de creatinina, nitrógeno de urea, transaminasa oxal-acetato, transaminasa glutaril piruvato, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta y gamma glutamil transferasa.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de creatinina durante el año 2009, indicaron que 30.43% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 43.48%, se salió del rango, y 26.09% de pacientes, aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de creatinina. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de creatinina durante el año 2011, indicaron que 3.70% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras que el 81.49%, se salió del rango, y 14.81% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de creatinina.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de nitrógeno de urea durante el año 2009, indicaron que 30.43% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 43.48%, se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de nitrógeno de urea. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de nitrógeno de urea durante el año 2011, indicaron que 48.15% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras que el 40.74%, se salió del rango, y 11.11% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de nitrógeno de urea.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de transaminasa oxal-acetato (desde ahora TOA) durante el año 2009, indicaron que 17.39% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 56.52% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de TOA. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de TOA durante el año 2011, indicaron que 18.52% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 62.96% se salió del rango, y 18.52% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de TOA.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de transaminasa glutaril piruvato (desde ahora TGP) durante el año 2009, indicaron que 26.09% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 47.83% se salió del rango, y 26.08% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de TGP. Los resultados de las pruebas de química

sanguínea de TGP durante el año 2011, indicaron que 59.26% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 22.22% se salió del rango, y 18.52% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de TOA.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de bilirrubina total (desde ahora BT) durante el año 2009, indicaron que 39.13% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 34.78% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de BT. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de BT durante el año 2011, indicaron que 77.78% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 0.0% se salió del rango, y 22.22% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de BT.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de bilirrubina directa (desde ahora BD) durante el año 2009, indicaron que 26.08% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 47.83% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de BD. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de BD durante el año 2011, indicaron que 59.26% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 25.93% se salió del rango, y 14.81% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de BD.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de bilirrubina indirecta (desde ahora BI) durante el año 2009, indicaron que 69.56% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 4.35% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de BI. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de BI durante el año 2011, indicaron que 77.78% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 0.0% se salió del rango, y 22.22% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de BI.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de gamma glutamil transferasa (desde ahora GGT) durante el año 2009, indicaron que 21.74% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 43.47% se salió del rango, y 34.79% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de GGT. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de GGT durante el año 2011, indicaron que 51.86% de pacientes estuvieron dentro del

rango de la concentración, mientras el 33.33% se salió del rango, y 14.81% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de GGT.

TABLA No. 11 Porcentaje de análisis de química sanguínea de pacientes con carbapenem indicado en UCIP.

PORCENTAJE DE ANALISIS DE QUÍMICA SANGUÍNEA DE PACIENTES CON CARBAPENEM INDICADO EN UCIP*												
AÑOS	2009						2011					
EXAMENES	f	% PDR*	f	% PFR**	f	% PSEQS***	f	% PDR*	f	% PFR**	f	% PSEQS***
Creatinina	7	30.43 %	10	43.48 %	6	26.09 %	1	3.70 %	22	81.49 %	4	14.81 %
Nitrógeno de urea	7	30.43 %	10	43.48 %	6	26.09 %	13	48.15 %	11	40.74 %	3	11.11 %
Transaminasa Oxal-Acetato	4	17.39 %	13	56.52 %	6	26.09 %	5	18.52 %	17	62.96 %	5	18.52 %
Transaminasa Glutaril Piruvato	6	26.08 %	11	47.83 %	6	26.09 %	16	59.26 %	6	22.22 %	5	18.52 %
Bilirrubina Total	9	39.13 %	8	34.78 %	6	26.09 %	21	77.78 %	0	0.00 %	6	22.22 %
Bilirrubina Directa	6	26.08 %	11	47.83 %	6	26.09 %	16	59.26 %	7	25.93 %	4	14.81 %
Bilirrubina Indirecta	16	69.56 %	1	4.35 %	6	26.09 %	21	77.78 %	0	0.00 %	6	22.22 %
Gamma Glutamil Transferasa	5	21.74 %	10	43.47 %	8	34.79 %	14	51.86 %	9	33.33 %	4	14.81 %

PDR* PACIENTES DENTRO DEL RANGO

PFR** PACIENTES FUERA DEL RANGO

PSEQS*** PACIENTES SIN EXAMEN QUÍMICA SANGUÍNEA

Del total de pacientes a los que se les indicó carbapenem durante el año 2009, solo 3 pacientes tuvieron cambio de dosis durante el tratamiento, las dosis de los pacientes fueron aumentadas de su dosis inicial, y su frecuencia solo en un paciente tuvo cambio. Los pacientes antes del tratamiento con el carbapenem y durante el tratamiento mantuvieron los valores de química sanguínea alterados.

De los pacientes a los que se les indicó carbapenem durante el año 2011, solo 5 pacientes tuvieron cambio de dosis durante el tratamiento, 2 pacientes tuvieron aumento de la dosis inicial del carbapenem, mientras que 3 pacientes tuvieron disminución de la dosis inicial de carbapenem, y 1 paciente en los exámenes de química sanguínea, solo se le analizó la creatinina y nitrógeno de urea

en las únicas 2 pruebas que se le hicieron, que una fué al inicio del tratamiento del carbapenem y la otra fué el día final del tratamiento.

TABLA No. 12 Registro de química sanguínea que tuvieron cambio de dosis de carbapenem en UCIP durante el año 2009.

REGISTROS DE QUÍMICA SANGUÍNEA DE PACIENTES QUE TUVIERÓN CAMBIO DE DOSIS DE CARBAPENEM EN UCIP DURANTE EL AÑO 2009						
REGISTRO MÉDICO	629-216		632-826		635-145	
DOSIS	Aumento		Aumento		Aumento	
ANÁLISIS	VALOR ALTERADO		VALOR ALTERADO		VALOR ALTERADO	
	Si	No	Si	No	Si	No
Creatinina		X		X		X
Nitrógeno de urea		X	X		X	
Transaminasa Oxal-Acetato		X	X		X	
Transaminasa Glutaril Piruvato		X	X		X	
Bilirrubina Total		X	X		X	
Bilirrubina Directa		X	X		X	
Bilirrubina Indirecta		X		X	X	
Gamma Glutamil Transferasa	X		X			X

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

TABLA No. 13 Registro de química sanguínea que tuvieron cambio de dosis de carbapenem en UCIP durante el año 2011.

REGISTROS DE QUÍMICA SANGUÍNEA DE PACIENTES QUE TUVIERÓN CAMBIO DE DOSIS DE CARBAPENEM EN UCIP DURANTE EL AÑO 2011										
REGISTRO MÉDICO	780-033		788-480		788-484		809-098		698-703	
DOSIS	Aumento		Disminuyo		Aumento		Disminuyo		Disminuyo	
ANALISIS	VALOR ALTERADO									
	Si	No								
Creatinina	X		X		X		X		X	
Nitrógeno de urea	X		X			X		X		X
Transaminasa Oxal-Acetato		X			X			X		X
Transaminasa Glutaril Piruvato		X			X			X		X
Bilirrubina Total		X				X		X		X
Bilirrubina Directa	X					X		X		X
Bilirrubina Indirecta		X				X		X		X
Gamma Glutamil Transferasa	X				X			X		X

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

TABLA No. 14 Datos estadísticos de la frecuencia de uso de carbapenems durante los años 2009 y 2011 en la UCIP.

DATOS ESTADISTICOS DE LA FRECUENCIA DE USO DE CARBAPENEMS DURANTE LOS AÑOS 2009 Y 2011			
AÑO*	POBLACIÓN	FRECUENCIA DE USO DE CARBAPENEM	PORCENTAJE
2009	150	23	15.33 %
2011	165	27	16.30 %

*No hay diferencia significativa en el uso de carbapenems (P = 0.9239)

La frecuencia de uso de carbapenem fue de 23 (15.33 %) pacientes durante el año 2009, y la frecuencia de uso de carbapenems durante el año 2011 fue de 27 (16.30 %) pacientes. Se usó la distribución Z, a un nivel de significancia de alfa = 0.05 ($\alpha = 0.05$). Obteniéndose que no hubo diferencia significativa entre ambos periodos ($p = 0.9239$).

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Después de realizada la investigación los resultados obtenidos al comparar la indicación de carbapenems en la UCIP de Pediatría entre el año 2009 y el año 2011, indicaron que el total de pacientes que estuvieron internados en el área durante los meses de agosto a noviembre del año 2009, fueron 150 (Tabla No.1 y Grafica No. 1), de estos pacientes, 23 (15.33%) iniciaron su tratamiento de carbapenem, el resto de pacientes ingresados al área (Grafica No. 2), un total de 127 (84.67%), no tuvieron indicado un carbapenem. Los pacientes ingresados en el UCIP durante los meses de febrero a mayo del año 2011, fueron en total 165 (Tabla No.1 y Grafica No. 1), 27 (16.40%) tuvieron indicado un carbapenem, y el resto 138 (84.67%) pacientes, no tuvieron indicado carbapenem, (Grafica No. 3). El número de pacientes ingresados durante ambos años, no varió demasiado, al igual que los pacientes que tuvieron indicado un carbapenem como terapia para su enfermedad, esto se demostró con el análisis de los datos mediante la prueba estadística de hipótesis de proporciones usando la distribución Z, dado que no hubo diferencia significativa en la frecuencia de uso de carbapenems entre los años 2009 y 2011 ($p=0.9239$).

En los resultados obtenidos en la investigación, 19 (12.67%) pacientes tuvieron indicado meropenem en UCIP durante el año 2009, y 4 pacientes (2.67%) tuvieron indicado imipenem (Tabla No. 2 y Grafica No. 4). Al comparar estos datos con los pacientes que ingresaron al UCIP durante el año 2011, los resultados obtenidos fueron 24 (14.54%) pacientes que tuvieron indicado meropenem, y solamente 3 (1.82%) pacientes tuvieron indicado imipenem, del total de pacientes ingresados en UCIP (Tabla No. 2 y Grafica No. 5).

Según la literatura consultada, el mayor uso del meropenem puede ser porque que este no es significativamente biotransformado por las deshidropeptidasas renales como lo es el imipenem y, por tanto, no requiere un inhibidor de las deshidropeptidasas renales como la cilastatina, para su uso clínico (Katzung, 2005), ya que la excreción de ambos es por vía renal, y si se biotransforman, su concentración en la orina para su excreción es mínima. (Giner y Canós, 1995). Aunque la mayor ruta de eliminación es la renal, hay poca información acerca de la eliminación renal en niños (Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, 2008).

El imipenem y el meropenem presentan actividad bactericida contra bacterias grampositivas, gramnegativas, aerobias y anaerobias, con ello ambos tienen un espectro de acción similar y son estables frente a las betalactamasas, por lo que se considera que la mayor indicación de meropenem no fue por su espectro de acción. El imipenem está aprobado para su uso en neonatos, y el

meropenem está aprobado solo para niños mayores a los 3 meses de edad, por lo que se indicó en mayor proporción el meropenem dado que la mayoría de pacientes eran de más 3 meses de edad.

La FDA aprueba el uso del carbapenem imipenem-cilastatina para cualquier edad, aunque algunos estudios han demostrado que el tratamiento de imipenem cilastatina no es recomendado en niños con disfunción renal, a menos que se ajuste su dosificación a un rango menor del recomendado, debido a que la cilastatina tiende a acumularse más que el imipenem en la insuficiencia renal (Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, 2008). Las concentraciones excesivas de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden ocasionar convulsiones (Katzung, 2005), aunque también el meropenem se debe utilizar con precaución en pacientes con historia de epilepsia o episodios convulsivos. Aunque el meropenem dispone de abundante información y experiencia de uso, siendo su seguridad similar a la imipenem, con la ventaja de conllevar menor riesgo de convulsiones pues el imipenem tiene mayor afinidad por el receptor GABA A, y el meropenem presenta menor afinidad a este receptor (Ayestarán, Molina, Oliver, Delgado, 2010).

Según la literatura, se han observado convulsiones y otras reacciones adversas sobre el sistema nervioso central en pacientes tratados con meropenem. (Shimada, Hori, Kanemitsu, Shoji, Nakashio, Yanagawa, 1992). No se debe usar el imipenem en infecciones de la comunidad, profilaxis quirúrgica, infecciones por estafilococos meticilino resistentes, infecciones a *P. aeruginosa*. El imipenem es el antibiótico que más tentación crea para uso indiscriminado (Gómez, 2001). En definitiva, las pequeñas diferencias en la sensibilidad (in vitro), los efectos adversos y el perfil farmacocinético, junto al coste, serán los determinantes más importantes al comparar meropenem con imipenem/cilastatina. Aunque son necesarios ensayos más completos para obtener resultados terapéuticos más concluyentes (Giner y Canós, 1995).

Por otra parte, en esta investigación se concluyó que la edad promedio de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCIP, y tuvieron indicado tratamiento con carbapenem durante los meses de agosto a noviembre del año 2009, fue de 4.41 años, y la edad promedio de los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCIP, y tuvieron indicado tratamiento con carbapenem durante los meses de febrero a mayo del año 2011, fue de 3.6 años (Tabla No. 3). Esto indica que las edades promedio no varían mucho entre los dos años comparados en el estudio predominando pacientes entre 1 mes de nacimiento a 13 años.

En el período de los años 2009 y 2011 comparados en el estudio, en la variabilidad de sexo de los pacientes se observó que en el año 2009, 12 pacientes de sexo masculino (8%) tuvieron indicado un carbapenem y en el año 2011, los pacientes de sexo masculino que tuvieron indicado un carbapenem fueron 15 (9.09%). En el año 2009 las pacientes de sexo femenino que tuvieron indicado carbapenem, fueron 11 (7.33%), y en el año 2011 fueron 12 (7.27%) (Tabla No. 4 y Grafica No. 6). Con estos datos se deduce que la variabilidad del sexo entre los pacientes que recibieron carbapenem en los años comparados en el estudio, no es significativa. En la literatura científica no se reportan estudios realizados en niños que comparen el sexo de los pacientes.

Para establecer la evolución de los pacientes ingresados en la UCIP y poderlos clasificar, se estableció que durante el tratamiento con un carbapenem tuvieron buena evolución, los pacientes que no fallecieron, y los pacientes que fallecieron fueron de mala evolución. Los datos durante el año 2009, indicaron que entre los pacientes que tuvieron indicado un carbapenem, 15 pacientes (65.20%) tuvieron buena evolución, y 8 pacientes (34.80%) tuvieron mala evolución. Al comparar con los datos obtenidos sobre la evolución de los pacientes ingresados durante el año 2011 que tuvieron indicado un carbapenem, 21 pacientes (77.78%), tuvieron buena evolución y 6 pacientes (22.22%), fueron de mala evolución (Tabla No. 5 y Grafica No. 7 y 8). Se concluyó que entre ambos años, no hay mayor diferencia entre los rangos entre la buena y mala evolución.

En relación al promedio de días que los pacientes tuvieron indicado un carbapenem mientras estuvieron internados en UCIP durante el año 2009 fue de 12.55 días, el mínimo de días de tratamiento fueron 2, y el máximo de días de tratamiento fueron 29. En el año 2011, el período de tratamiento con carbapenem, fue de 10.55 días, el mínimo de días de tratamiento fue 1, y el máximo de días de tratamiento fueron 23 (Tabla No. 6). Después del análisis, se encontró que no fue significativa la diferencia de días de uso del tratamiento con carbapenem, reportándose en la literatura consultada, que el mínimo de días para el uso de un antibiótico, ya sea como mono, bi o triterapia es de 1 día, y algunas fuentes reportan períodos de tratamiento no menores a 3 días, aunque la mayoría de los tratamientos antibióticos se prescriben para un número menor, igual o mayor a 7 días (\leq ó $7<$), previo al cambio de tratamiento antibiótico o que a este tratamiento se agregue también el uso de un carbapenem (Gómez, 2011), sin importar cual fuera la enfermedad que padeció el paciente, lo único que pudo hacer variar el tiempo de uso del carbapenem fueron los resultados de las pruebas de química sanguínea, pues estas pudieron demostrar si hubo un comienzo de disfunción en la función renal o hepática en el paciente.

Después de la comparación de los datos de ambos años, el resultado total de los días promedio que los pacientes estuvieron internados en el hospital desde su ingreso hasta su egreso en UCIP, o hasta la omisión del tratamiento del carbapenem, en el año 2009 fueron 19.43 días, y en el año 2011, fueron 21.15 días (Tabla No. 7). En la literatura no se reporta cuantos días ha estado o debe estar hospitalizado el paciente durante su estadía en una Unidad Crítica, como el UCIP, aunque cuando se analizaron y compararon los datos obtenidos en cada año estudiado, la diferencia entre los resultados no dio una variabilidad significativa.

Según el Comité de Infecciones del Hospital Roosevelt, la utilización de un carbapenem, debió ser autorizada por un profesional, como un infectólogo, y en la mayoría de veces que se indicó el carbapenem fue por una enfermedad nosocomial, realizándose la notificación de esta enfermedad por una enfermera profesional, médico infectólogo, microbiólogo o epidemiólogo con formación comprobada en control de infecciones (Mejía y Silvestre, 2008). En el año 2009, 23 pacientes tuvieron indicado un carbapenem en la UCIP autorizado por un infectólogo y solamente 1 paciente recibió el tratamiento sin la autorización del infectólogo, iniciándose el tratamiento bajo la responsabilidad de otro médico por ausencia del profesional autorizado, en el turno nocturno, durante un día festivo o fin de semana, y luego que se notificó o estuvo presente el infectólogo, este dio la autorización correspondiente. En el 95.65% de los pacientes el infectólogo dio su autorización para el uso de carbapenem, y en el 4.35% no hubo esta autorización. En el año 2011, el 100% de los pacientes tuvieron indicado el carbapenem bajo responsabilidad del infectólogo, desde el inicio del tratamiento (Tabla No. 8 y Grafica No. 9). En la comparación de los datos obtenidos en ambos años, la variación de los resultados no fue significativa, con un bajo porcentaje de varianza.

Durante su estadía en UCIP, en el período de agosto a noviembre del 2009, los pacientes que recibieron un carbapenem tuvieron diagnosticada alguna de las siguientes enfermedades: choque séptico, dengue hemorrágico, Artritis reumática juvenil, Politraumatismo, Post resección y anastomosis de esófago, Síndrome de Down, Herido por arma de fuego (HPAF) torácico abdominal y en muslo izquierdo, Neumonía nosocomial, Hipotiroidismo controlado, Trauma craneoencefálico grado III, Sepsis neonatal, Debilidad miembros inferiores por trauma medular, Sepsis abdominal, Citomegalovirus, Lupus + síndrome de Cushing, Polirradiculoneuropatía (Sx. Guilliam Barré) (Tabla No. 9). Durante agosto a noviembre del año 2011, los pacientes que tuvieron indicado un carbapenem, los diagnósticos más frecuentes en la UCIP, fueron: Pancreatitis, Choque séptico, Choque anafiláctico, Encefalitis, Post pilorectomía, Linfoma Linfoblástico Agudo pre B temprana,

Neumonía, Quemadura superior brazo izquierdo, Hemorragia Gastro Intestinal Superior Resuelta (HGIS-R), Hemorragia secundaria, Empiema, Politraumatismo, Post craneotomía, Trauma cráneo encefálico grado III, Post Laringitis Post Extubación (LPE), Post toracotomía posterolateral derecha, Post drenaje hematoma subdural, Neumonía nosocomial, Síndrome de Diarrea Aguda más Deshidratación (SDA + DHE) con choque, Enfermedad renal crónica V, Perforación intestinal (Tabla No. 9).

De estas enfermedades las más comunes para la indicación de un carbapenem según los casos atendidos en el Hospital Roosevelt son: choque séptico, neumonía nosocomial, sepsis neonatal, sepsis abdominal, y en la literatura se encontró que los carbapenems se indican en su mayoría para: meningitis, neutropenia febril, enfermedades de las vías respiratorias como neumonía nosocomial, infección de Pseudomona en fibrosis quística y neumonía adquirida en la comunidad; infecciones intra abdominales, infecciones de la piel y mucosas, septicemias, e infecciones de tracto urinario (Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, 2008). Aunque la indicación de un carbapenem es amplia, de acuerdo a su actividad o espectro antibacteriano los carbapenems se categorizan como antibióticos efectivos contra cocos y bacilos gram positivo como gram negativos (Gómez, 2011). Algunos estudios en pacientes pediátricos proveen excelente documentación sobre la eficacia clínica del meropenem en el tratamiento de meningitis (Ragna, 2000). Aunque el paciente ingresara al UCIP por alguna enfermedad o traumatismo específico, la mayoría de las veces el paciente adquiriría alguna enfermedad nosocomial, como neumonía o sepsis, muchas de estas infecciones intrahospitalarias bacterianas usualmente se hacen evidentes en 48 horas (el periodo típico de incubación) o más, luego de la admisión al hospital (Mejía y Silvestre, 2008).

Al comparar los dos años en estudio, se encontró que el número de pacientes que tuvieron indicado un carbapenem varió poco, en el año 2009 fueron 23 (15.33%) pacientes, y en el año 2011, 27 (16.40%) pacientes (Tabla No. 10 y Grafica No. 10).

Después de haber revisado los expedientes clínicos de los pacientes, se determinó, que los exámenes de química sanguínea se realizaron a 17 (73.91%) pacientes, durante el año 2009, con lo cual se pudo llevar control de su funcionamiento renal y hepático, a 6 (26.09%) pacientes que tuvieron el carbapenem indicado, no se les realizaron exámenes de química sanguínea, a quienes no se les pudo llevar control de su funcionamiento renal y hepático por falta de estos exámenes (Tabla No. 10 y Grafica No. 11). Al comparar estos datos con los del año 2011, los pacientes que

tuvieron carbapenem indicado y que se les realizó exámenes de química sanguínea fueron 24 (88.89%), pudiéndoseles llevar control de su funcionamiento renal y hepático, y a 3 (11.11%) pacientes que tuvieron carbapenem indicado no se les realizó examen de química sanguínea, por lo que no se pudo llevar control de su funcionamiento renal y hepático (Tabla No. 10 y Grafica No. 12).

Existen estudios sobre el uso de carbapenems en poblaciones más grandes, donde las muestras en estudio, son mayores de 50 pacientes, aunque la mayoría se basa en el uso de carbapenems en el tratamiento de meningitis en niños (Ragna, 2000), también existe literatura de grupos de pacientes con neutropenia febril, infecciones respiratorias como neumonía nosocomial, infecciones de pseudomonas en fibrosis quística y neumonía adquirida en la comunidad. Según estos reportes, los grupos con carbapenem indicado, son mayores de 50 pacientes (Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, 2008), y en este estudio la muestra total por los dos años comparados fue de 60 pacientes con carbapenem indicado: 23 (15.33%) pacientes durante el año 2009 y 27 (16.40%) pacientes durante el año 2011. La mayoría de estudios comparaban los carbapenems con algún otro antibiótico para verificar su eficacia de acción, y no indicaron si a estos pacientes se les realizó exámenes de química sanguínea donde se les haya controlado su funcionamiento renal y hepático.

Un estudio sobre el uso de carbapenems a nivel hospitalario, indicó que al 100% de sus pacientes se les realizó química sanguínea, pero solo la prueba de creatinina (Gómez, 2011) que es indicadora de un mal funcionamiento renal. Las concentraciones de creatinina en las pruebas de química sanguínea en la UCIP se tomaron como de mal funcionamiento renal si los datos se salían del rango de concentración establecido de 0.4-1.4 mg/dl (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea). Es de hacer notar que la Creatinina de los exámenes de sangre, en su mayoría se tomó desde el ingreso del paciente al hospital, y para interés de este estudio, las pruebas de creatinina se consideraron, solo si se tomaron al inicio del tratamiento del carbapenem, estando el paciente ingresado en la UCIP.

Los exámenes de química sanguínea que se consideraron en este estudio durante el tratamiento con el carbapenem, para observar si hubo alteración en el funcionamiento renal o hepático, fueron las que se realizaron al iniciar el tratamiento (0 horas), a las 48 horas, 72 horas y cuando se omitió. Las pruebas relacionadas con la función renal fueron creatinina y nitrógeno de urea, y para la función

hepática, transaminasa oxal-acetato, transaminasa glutaril piruvato, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta y gamma glutamil transferasa.

El examen de creatinina se realizó para observar si existió alguna disfunción en los riñones. La creatinina es un producto de degradación de la creatina, una substancia importante para los músculos, es eliminada del cuerpo completamente por los riñones, si la función renal es anormal; si hay disfunción, los niveles se incrementan en la sangre, debido a que se elimina menos creatinina a través de la orina. Los niveles de creatinina también varían de acuerdo con la talla y la masa muscular de una persona (Landry y Bazari, 2011). Los resultados de las pruebas de creatinina durante el año 2009, indicaron que 30.43% de los pacientes estuvieron dentro del rango de concentración que el hospital tiene indicado, que es de 0.4 - 1.4 mg/dl (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 43.48%, se salió del rango, y 26.09% de pacientes, aunque tuvieron exámenes de química sanguínea, no se les realizó prueba de creatinina.

Durante el año 2011, la prueba de creatinina indicó que 3.70% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración hospitalaria (0.4 - 1.4 mg/dl), mientras que el 81.49%, se salió del rango, y 14.81% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se les realizó prueba de creatinina (Tabla No. 11). La literatura indicó que los valores normales son de 0.7 a 1.3 mg/dL para los hombres y de 0.6 a 1.1 mg/dL para las mujeres. Las mujeres generalmente tienen niveles de creatinina más bajos que los hombres, debido a que ellas normalmente tienen menor masa muscular. Como existieron resultados anormales, cuando los niveles eran superiores a lo normal pudo deberse a necrosis tubular aguda, deshidratación, nefropatía diabética, glomerulonefritis, insuficiencia renal, distrofia muscular, pielonefritis, reducción del flujo de sangre renal (shock, insuficiencia cardíaca congestiva), rabdomiólisis, u obstrucción de las vías urinarias. Si los niveles fueron inferiores a lo normal pudo deberse a distrofia muscular (etapa avanzada) o miastenia grave (Landry y Bazari, 2011).

Los carbapenem no aumentan o disminuyen en las pruebas de química sanguínea el nitrógeno de urea (desde ahora BUN). Los resultados de BUN durante el año 2009, indicaron que 30.43% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 43.48%, se salió del rango, y 26.09% aunque se les realizó examen de química sanguínea, no se les realizó prueba de BUN. Los resultados durante el año 2011, indicaron que 48.15% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras que el 40.74%, se salió del rango, y 11.11% aunque tuvieron examen de química sanguínea, no se les realizó prueba de BUN (Tabla No. 11).

El examen de nitrógeno ureico en sangre (BUN) con frecuencia se hace para evaluar la función renal. El resultado normal generalmente es de 6 a 20 mg/dL. Los valores normales pueden variar entre diferentes laboratorios y literaturas. Los niveles superiores a lo normal pueden deberse a insuficiencia cardíaca congestiva, niveles excesivos de proteínas en el tubo digestivo, sangrado gastrointestinal, hipovolemia, ataque cardíaco, enfermedad renal, incluyendo glomerulonefritis, pielonefritis y necrosis tubular aguda, insuficiencia renal, shock y obstrucción de las vías urinarias. Los niveles inferiores a lo normal pueden deberse a insuficiencia hepática, dieta baja en proteína, desnutrición, sobre hidratación. Se debe considerar para las personas que sufren de enfermedades hepáticas, que el nivel de BUN puede ser bajo, incluso si los riñones están normales (Clarkson, Friedewald, Eustace, Rabb, 2008).

Las pruebas de función hepática comúnmente disponibles incluyen la determinación de las transaminasas: Transaminasa Oxal-Acetato (TOA), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), Gamma Glutamil Transferasa (GGT), y Bilirrubina sérica.

Los resultados realizados de TOA durante el año 2009, indicaron que 17.39% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración establecido por el Hospital Roosevelt, 0-38 U/L (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 56.52% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se le realizó prueba de TOA. Los resultados de las pruebas de TOA durante el año 2011, indicaron que 18.52% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 62.96% se salió del rango, y 18.52% aunque se les realizó exámenes de química sanguínea, no se les realizó examen de TOA (Tabla No.11).

La literatura muestra que los valores normales para la prueba de TOA es de 0-35 U/L, el cual no varía significativamente del rango establecido por el Hospital Roosevelt. Las transaminasas constituyen un excelente marcador de lesión hepato celular. La TOA está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, músculos esquelético y cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos. Es menos específica y sensible para el hígado que la TGP. (Limdi y Hyde, 2003).

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de (TGP durante el año 2009, indicaron que 26.09% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración establecida por el Hospital Roosevelt que fue de 0-41 U/L (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea),

mientras el 47.83% se salió del rango, y 26.08% aunque se les realizó exámenes de química sanguínea, no se les realizó prueba de TGP. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de TGP durante el año 2011, indicaron que 59.26% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración, mientras el 22.22% se salió del rango, y 18.52% aunque se les realizaron examen de química sanguínea, no se les hizo prueba de TGP (Tabla No.11).

El valor considerado normal para TGP en la literatura es de 0-45 UI/l, el cual no varía significativamente del rango establecido en el Hospital Roosevelt. Las transaminasas reflejan la integridad hepatocelular, la TGP es una enzima citosólica que se encuentra en altas concentraciones en el hígado, por lo cual es más específica para este órgano que la TOA. La lesión hepatocelular y no necesariamente la muerte celular desencadenan la liberación de estas enzimas en la circulación. Cuando se está frente a esta anomalía, el primer paso es establecer su grado; si es leve, deben repetirse las pruebas, y si se confirma la alteración es necesario realizar estudios ulteriores.

Entre las causas de aumento de las transaminasas se encuentran: medicamentos (antiinflamatorios no esteroides, sobredosis de paracetamol, antibióticos, estatinas, antiepilépticos, agentes antituberculosos, terapias herbales o alternativas y abuso de drogas ilícitas), hepatitis virales, enfermedades autoinmunes, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, insuficiencia cardíaca congestiva y hepatitis isquémica, deficiencia de ALFA-1 anti tripsina, enfermedad celíaca, patología endocrinológica (hipotiroidismo, enfermedad de Addison), enfermedad del músculo estriado y enfermedades del almacenamiento del glucógeno.

Se observan valores muy altos de transaminasas en la lesión hepática isquémica y en la secundaria a drogas y en la hepatitis viral aguda. Si se produce un mayor incremento o se alteran otras enzimas, es necesario realizar ecografía abdominal o tomografía computarizada para excluir una masa ocupante y debe considerarse la biopsia hepática (Limdi y Hyde, 2003).

La bilirrubina refleja ciertas funciones en el hígado, entre las cuales están la excreción de aniones, la formación y el flujo libre de bilis. Los resultados de las pruebas de química sanguínea de BT durante el año 2009, indicaron que 39.13% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración establecida por el Hospital Roosevelt, que fue de 0.1-1.0 mg/dl (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 34.78% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvieron exámenes de química sanguínea, no se les realizó la prueba de BT. Los resultados de BT durante el año 2011, indicaron que 77.78% de pacientes estuvieron dentro del

rango de la concentración (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 0.0% se salió del rango, y 22.22% de pacientes aunque tuvieron exámenes de química sanguínea, no se les realizó la prueba de BT (Tabla No.11). La literatura mostro que el rango de BT normal en la química sanguínea es de 2-17 $\mu\text{mol/l}$ (Limdi y Hyde, 2003).

Las pruebas de química sanguínea de BD durante el año 2009, indicaron que 26.08% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración establecida por el Hospital Roosevelt, que fue de 0-0.3 mg/dl (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 47.83% se salió del rango, y el 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se les realizo prueba de BD. Los resultados de BD durante el año 2011, indicaron que 59.26% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 25.93% se salió del rango, y 14.81% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se les realizo la prueba de BD (Tabla No.11).

La concentración alta de bilirrubina (hiperbilirrubinemia conjugada) es bilirrubina directa > 50% de la bilirrubina total, esta ocurre en los defectos hereditarios o adquiridos de la excreción hepática. Su incremento tiene significado pronóstico en la cirrosis biliar primaria e insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, su aumento desproporcionado tiene un limitado valor diagnóstico (Limdi y Hyde, 2003). No se encontró en la literatura un rango normal para la BD.

Las pruebas de química sanguínea de BI durante el año 2009, indicaron que 69.56% de los pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración establecida por el Hospital Roosevelt como rango normal, que fue de 0-0.9 mg/dl (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 4.35% se salió del rango, y 26.09% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se les realizó prueba de BI. Los resultados de BI durante el año 2011, indicaron que 77.78% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración normal establecido por el Hospital Roosevelt (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 0.0% se salió del rango, y 22.22% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se le realizo prueba de BI. La literatura no mostro un datos de BI.

La GGT por ser una transaminasa, entre sus funciones en las pruebas de sangre es mostrar la integridad hepatocelular, la GGT se encuentra en los hepatocitos y células epiteliales biliares. Su utilidad es limitada debido a su falta de especificidad. A los pacientes con elevaciones aisladas de esta enzima, se les debe dar seguimiento periódico a los niveles de GGT en sangre. Durante el año

2009, las pruebas de GGT en la química sanguínea indicaron que 21.74% de los pacientes estuvieron dentro del rango de concentración establecido por el Hospital Roosevelt, que fue de 11-49 U/L (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), mientras el 43.47% se salió del rango, y 34.79% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no se les realizó prueba de GGT.

Los resultados de las pruebas de química sanguínea de GGT durante el año 2011, indicaron que 51.86% de pacientes estuvieron dentro del rango de la concentración establecido por el Hospital Roosevelt, mientras el 33.33% se salió del rango, y 14.81% de pacientes aunque tuvo examen de química sanguínea, no tuvo resultado de GGT. La literatura indicó que en la prueba del GGT en sangre, para que se tome como dentro del valor normal debe estar entre 0-30 UI/L (Limdi y Hyde, 2003).

En presencia de otras alteraciones enzimáticas, el incremento de la GGT apoya el origen hepatobiliar. Entre las causas de su aumento se mencionan patología hepatobiliar, enfermedad pancreática, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, diabetes, infarto de miocardio y drogas como carbamazepina, fenitoína y barbitúricos. Una posible estrategia para los pacientes con elevaciones aisladas de esta enzima es el seguimiento periódico (Limdi y Hyde, 2003).

Las limitaciones de diversas pruebas bioquímicas, ha llevado a la búsqueda de estudios más sensibles y cuantitativos de la función hepática. Estas pruebas se realizan en centros de investigación especializados e incluyen aclaramiento de indocianina verde y de antipirina, prueba de aire espirado de ^{14}C -aminopirina y ^{13}C -cafeína y capacidad de eliminación de galactosa. Estos métodos son costosos y laboriosos. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para compararlos con las pruebas bioquímicas tradicionales para que puedan alcanzar una aceptación más amplia, comparado con lo que se tiene en la química sanguínea, en las pruebas de transaminasas y bilirrubina (Limdi y Hyde, 2003).

Al ingresar un paciente en la UCIP con diagnóstico de una enfermedad que requería tratamiento con carbapenem, éste se le indicó de forma empírica, debido a que el hospital no cuenta con un protocolo donde se indique la dosis y frecuencia con que el carbapenem debe ser administrado de acuerdo a cada enfermedad. En el año 2009, 3 pacientes tuvieron cambios en las dosis durante el tratamiento con el carbapenem, con un aumento de dosis en relación a la dosis inicial. La dosis

inicial del primer paciente fue de 925 mg cada 6 horas, y cambio la dosis y frecuencia a 1.1 g cada 8 horas, hasta la omisión del carbapenem, el segundo paciente inicio el tratamiento con una dosis de 1 g cada 8 horas y cambio de dosis a 1.3 g cada 8 horas, aumentando solo la dosis sin cambiar su frecuencia.

El ultimo paciente inicio el tratamiento con una dosis de 1 g, luego cambio a 1.3 g y la última dosis hasta la omisión del tratamiento fue de 1.8 g. Todas las dosis se indicaron con una frecuencia de cada 8 horas. Los pacientes antes del tratamiento con el carbapenem y durante el tratamiento mantuvieron los valores de química sanguínea alterados, excepto la creatinina, manteniendo la concentración dentro del rango de 0.4-1.4 mg/dl, establecido en la UCIP (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea). La concentración de creatinina dentro del rango indicó que no hubo alteración a nivel renal (Tabla No. 12).

En el año 2011, de los pacientes ingresados a la UCIP, 5 pacientes tuvieron cambio de dosis durante el tratamiento con el carbapenem, la dosis inicial del primer paciente fue de 375 mg y cambio a 1g, ambas dosis se le administraron con una frecuencia de cada 12 horas, por lo cual la concentración de la dosis aumento, el segundo paciente al iniciar el tratamiento comenzó con 90 mg cada 6 horas, luego disminuyo la dosis a 75 mg, y cambio la frecuencia a cada 8 horas, luego disminuyo la dosis a 60 mg, y hasta la omisión, la dosis volvió a disminuir hasta 30 mg, todas estas dosis fueron con una frecuencia de cada 8 horas.

En el tercer paciente la dosis inicial fue de 40 mg, luego la dosis aumento a 220 mg y la última dosis hasta la omisión, cambio, disminuyendo a 120 mg, todas las dosis se le administraron con una frecuencia de cada 8 horas. El cuarto paciente con variaciones en la dosis del tratamiento comenzó con 192 mg cada 8 horas, luego aumento la dosis a 320 mg y luego disminuyo a 190 mg hasta la omisión del tratamiento, ambas dosis con una frecuencia de cada 8 horas. El último paciente que tuvo cambio en su dosis y frecuencia del tratamiento con carbapenem inicio con una dosis de 540 mg cada 8 horas, y cambio su dosis y frecuencia hasta su omisión a 280 mg cada 12 horas, disminuyendo la dosis y cambiando así la frecuencia del medicamento.

Dos pacientes tuvieron aumento de la dosis inicial del carbapenem, mientras que tres pacientes tuvieron disminución de la dosis inicial de carbapenem. Un paciente en los exámenes de química sanguínea que le fueron realizados, solo se le analizó la creatinina y nitrógeno de urea, en las únicas dos pruebas que tiene, la primera fue al inicio del tratamiento de carbapenem, y la otra el día de

omisión del tratamiento. En los demás pacientes, todos los análisis requeridos para el control de la función renal y hepática, fueron hechos en la química sanguínea. Todos los pacientes durante el tratamiento tuvieron alteración en la química sanguínea de la creatinina, saliéndose los resultados del rango de 0.4-1.4 mg/dl establecido en la UCIP (Ver anexos, formas recolectoras de datos: Química Sanguínea), con lo cual se muestra un posible daño en los riñones, ya que la creatinina es un indicador de una alteración renal, ya sea por toxicidad del medicamento o por el problema base de salud del paciente (Tabla No. 13).

Los pacientes que tuvieron cambios en la dosis y frecuencia en ambos años, inicialmente recibieron una dosis de carbapenem, sin embargo estas dosis fueron modificadas sin explicación alguna, no se demostró en ninguno de los expedientes la falla terapéutica de las dosis antibióticas que estaban recibiendo, ni clínica ni biológicamente, ya que al revisar los expedientes, la mayoría de exámenes de química sanguínea, fueron hechos en el momento del ingreso de los pacientes por emergencia, en otro servicio, o antes del inicio del tratamiento con el carbapenem dentro de la UCIP, y muy pocos exámenes se les realizaron durante el inicio hasta la omisión del tratamiento con carbapenem. No se encontró en los registros médicos, la sustentación de la indicación de los carbapenems en estos pacientes. La antibiótico terapia previa al uso de los carbapenems fue la indicada como terapia empírica, según protocolos de la UCIP, sin embargo, la modificación de la terapia a un carbapenem, o sumándole a esta el carbapenem, fue realizada tempranamente.

Al indicar un carbapenem en UCIP, la concentración de dosis durante el año 2009, cuando se indicó imipenem, fue entre 925mg a 1.1g, y cuando se indicó meropenem, fue entre 45mg a 1.8 g. La dosis promedio de ambos medicamentos fue de 559.85 mg. Durante el año 2011, la dosis de imipenem indicado fue entre 30 mg a 270 mg, y cuando se indicó meropenem la dosis fue entre 75 mg a 1g. La dosis promedio de ambos medicamentos fue de 296.86 mg. Como no se encontró un protocolo terapéutico para el uso de los carbapenems, tanto dentro de la UCIP como en otra área del Hospital Roosevelt.

La literatura consultada indica que las dosis de los carbapenems en protocolos de investigación, la dosis más utilizada para el tratamiento de pacientes con infección sistémica y función renal normal ha sido de 1 g IV cada ocho horas (Gómez, 2011). Aunque, en otras fuentes la dosis de imipenem depende de la susceptibilidad del organismo y el tipo de infección a tratar. El promedio es de 500 mg IV cada 6 horas. La dosis pediátrica es entre 15-25 mg/kg IV cada 6 horas. Al ser indicado el

meropenem la dosis de adultos es entre 0.5 – 1.0 gr IV cada 8 horas, y la dosis pediátrica es entre 10-20 mg/Kg IV cada 8 horas (Sánchez, Sáenz, Pancorbo, Lanchipa, Zegarra, 2004).

Otro protocolo de uso de los carbapenems indica que el imipenem debe usarse en dosis entre 0.25 a 0.5 g IV c/6 a 8 h, y el meropenem la dosis adulto a 1 g IV c/8 (Katzung, 2005). Se recomienda la siguiente equivalencia de dosis en adultos y niños mayores de 50 kg, para el imipenem 500 mg/6h y para el meropenem 1 g/8h, y también la dosis de imipenem 1g/6h y para el meropenem 2g/8h. En meningitis, meropenem debe usarse a dosis de 2g/8h (Ayestarán, X., Molina, A., Oliver, O., Delgado, F. 2010). Otra dosis recomendada en niños es de 10 a 40 mg/kg por vía intravenosa, cada ocho horas. Excepciones: Episodios febriles en pacientes neutropénicos, la dosis debe ser 20 mg/kg cada ocho horas. En meningitis y en fibrosis quística, la dosis recomendada es de 40 mg/kg cada ocho horas. Las dosis varían de acuerdo a factores como la edad, el peso y la función renal de cada paciente (Farmalógica, 2007). A lo largo de diferentes estudios clínicos se han ensayado diferentes regímenes de dosificación. Sin embargo, la dosis más eficaz para cada tipo de infección está aún por determinarse.

La comparación de las muestras durante el año 2009 en UCIP fue de 150 pacientes y la frecuencia de uso de carbapenem fue de 23 (15.33%) pacientes, en cambio durante el año 2011, las muestras fueron de 165 pacientes y la frecuencia de uso de carbapenems fue de 27 (16.40%) pacientes. La prueba de hipótesis de proporciones se hizo usando la distribución Z, pues esta es mejor para mostrar la aproximación de la distribución binomial (a dos colas) a un nivel de significancia alfa = 0.05 ($\alpha = 0.05$), indicando que no hay diferencia significativa en la frecuencia de uso de carbapenems entre los años 2009 y 2011 ($p = 0.9239$) (Tabla No. 14).

10. CONCLUSIONES

- 10.1 No hubo diferencia significativa en la frecuencia de uso de carbapenems entre los años 2009 y 2011 (P = 0.9239)
- 10.2 Los carbapenems solo se usan como una de las últimas alternativas antibióticas, cuando han fallado los otros protocolos de antibióticos.
- 10.3 Se indican con mayor frecuencia los carbapenems al adquirir el paciente una infección durante su estancia en UCIP.
- 10.4 A los pacientes durante el tratamiento con carbapenem no se les tomó con regularidad las pruebas de química sanguínea, por lo cual, no se mantuvo un control sobre la función renal y hepática.
- 10.5 La infección que más adquirieron los pacientes durante su estancia en UCIP es la neumonía.
- 10.6 Los factores de riesgo más frecuentes para adquirir una infección durante la estancia en UCIP fueron la ventilación mecánica (neumonía) y el catéter venoso central y periférico (sepsis).
- 10.7 La alteración de los valores normales de las pruebas de creatinina y nitrógeno de urea son los que indican disfunción a nivel renal, y la alteración de los valores normales de transaminasas y bilirrubina son los que indican disfunción a nivel hepático durante el tratamiento con carbapenem.
- 10.8 El meropenem fue carbapenem más usado en la UCIP.
- 10.9 Para decidir cuál carbapenem (meropenem o imipenem/cilastatina) se seleccionaría para el tratamiento, se consideraron, la sensibilidad (in vitro), la situación clínica del paciente, los efectos adversos, el perfil farmacocinético, además del coste.
- 10.10 El amplio uso de carbapenems responde al objetivo de disponer de un antibiótico que controle los procesos infecciosos de aquellos patógenos agresivos y resistentes a la terapéutica antibiótica comúnmente utilizada en los hospitales.
- 10.11 No existen protocolos hospitalarios para el tratamiento de infecciones con carbapenems.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Registrar todos los datos posibles del paciente durante el uso del carbapenem en UCIP. Un registro adecuado será la principal herramienta para poder controlar y evitar una infección.
- 11.2 Es importante que el personal del UCIP al realizar sus tareas de atención y control en el paciente, tenga el correcto cuidado de vigilar las vías de mayor de riesgo (catéter venoso central y periférico, y ventilación mecánica) para desarrollar una infección.
- 11.3 Tener especial cuidado con los pacientes con más de 48 horas de permanencia en el hospital, especialmente en las áreas de cuidado crítico como la UCIP, ya que usualmente adquieren alguna infección.
- 11.4 Mantener un adecuado control de la química sanguínea del paciente en las pruebas que pueden indicar un daño a nivel renal o hepático desde el inicio del tratamiento del carbapenem hasta su omisión.
- 11.5 Dado que en el Hospital Roosevelt, los recursos no siempre están disponibles y por el hacinamiento de pacientes en los servicios, como UCIP, se debe observar preferiblemente una actitud preventiva de infecciones, evitando así tener que resolver los brotes cuando ya se han presentado.
- 11.6 La prescripción de los carbapenems debe restringirse para las patologías específicas descritas en la literatura y basarse en los parámetros clínicos, biológicos y bacteriológicos establecidos.
- 11.7 Protocolizar las enfermedades en la que los carbapenems son de gran utilidad: neumonías nosocomiales, infecciones respiratorias severas, infecciones severas en pacientes con uso de múltiples esquemas de antibióticos.
- 11.8 Los carbapenems se usan con el objetivo de controlar los procesos infecciosos hospitalarios para aquellos patógenos agresivos y con resistencia a la terapéutica, sin embargo, su uso puede tornarse irracional e indiscriminado para resolver tempranamente y disminuir la estancia de los pacientes en el hospital, así mismo, la información manipulada de las casas comerciales con el objetivo de incorporar como primera línea estos fármacos, tiende al incremento de resistencia a los fármacos con que dispone el hospital.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Acuner, I. (2011). Performance Evaluation of VITEK 2 System in Meropenem Susceptibility Testing of Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. Turkey: Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, July; 45(3):411-21.
- Ayestarán, X., Molina, A., Oliver, O., Delgado, F. (2010). Revisión de Carbapenems. Informe para la Comisión de Infección Hospitalaria del Hospital U. Son Dureta, marzo 2010. 2
- Borror, E. (2008). Tesis Ad gradum de Química Farmacéutica, titulada: Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados que reciben como tratamiento Vancomicina en los servicios de medicina interna, cirugía, la Unidad de Cuidados Intensivos y observación de Adultos del Hospital Roosevelt. 06 T (2632).
- Celis de la Rosa, A. (2008). Bioestadística. (2 ed.). México: Ed. Manual Moderno, S.A. de C.V., 3.
- Clarkson, M., Friedewald, J., Eustace, J., Rabb, H. (2008). Acute kidney injury. In: Brenner BM, eds. Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 29.
- Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, (2008). Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, 29 September to 3 October 2008. 2, 5-6, 8.
- Curcio, D. y Alí, A. y Duarte, A. (2009). Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: an observational study. Italy: Journal of Chemotherapy. November; 21(5):527-34.
- Farmalógica, S.A. (2007). Inserto de MEROPENEM. Bogotá, D.C., Colombia. Carrera 43 a No. 19 – 01/07. Recuperado de: www.farmalogica.com
- García, C. (2003). Resistencia bacteriana en Chile, Chile: Revista Chile Infectología; 20 (Suplemento 1): S11 - S23.
- Giner, S. y Canós, M. (1995). MEROPENEM: Un nuevo carbapenem en el arsenal terapéutico. Editorial Técnica. España. Sección de Microbiología, Hospital Virgen de los Lirios. 2-3.
- Gómez, B. (2011). Uso de Carbapenems en el Hospital Escuela “Dr. Antonio Lenin Fonseca” de junio a noviembre del 2010. Nicaragua. 12-16.
- Goodman & Gilman, A. (1996). LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPEUTICA. (9na. ed.) México: Ed. McGraw-Hill Iberoamericana, D.F. 1166-1167.
- Katzung, G. (2005). FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. (9na. ed.), México: Editorial El Manual Moderno, 743-744, 764.
- Landry, D., Bazari, H. (2011). Approach to the patient with renal disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 116.

- Limdi, J., Hyde, G. (2003). Evaluación de las Pruebas de Función Hepática Anormales. Evaluation of Abnormal Liver Function Tests Magazine. Postgraduate Medical Journal 79(932):307-312.
- Lorenzo, P. y Moreno, A. (2005). Velásquez Farmacología Básica y Clínica, (7ma. Ed.) España: Ed. Médica Panamericana, S.A., 782.
- Mandell, G. y Bennett, J. y Dolin, R. (2006). ENFERMEDADES INFECCIOSAS, Principios y Práctica. (6ta. ed.), España: Ed. ElSevier. Vol. I., 311-314.
- Mejía, C. y Silvestre, M. (2008). Normas de Prevención y Control de Infecciones Asociadas a Cuidados de la Salud (Nosocomiales). Comité de Infecciones Nosocomiales, Hospital Roosevelt. Guatemala. 8-27.
- Motta, M. (2002). Tesis Ad gradum de Médica y Cirujana, titulada: Factores que condicionan la presencia de infección nosocomial en pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría (UCIP). 05 T (194).
- Ragna, S. (2000). Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Oxford Journals, England. Author affiliations: Department of Infectious Diseases and Medical Microbiology, University of Lund, Lund University Hospital, Sweden. 3-4.
- Ranchos, F. (2001). Tesis Ad gradum de Médica y Cirujana, titulada: Identificación de falla multiórgánica en niños con Sepsis. 05 T (531).
- Rang, H. (2004). FARMACOLOGÍA, (5ta. ed.) España: Editorial ElSevier, 642-643.
- Revista de Salud Pública. (2006). RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO DE BOGOTÁ 2001-2003. Colombia: Vol. 8. Sup. (1), mayo. 86-101.
- Sánchez, B. (2004). Revista Electrónica de Medicina Intensiva. Artículo nº C6. Vol. 4, nº 8, agosto. Link Bar 0.
- Sánchez, L., Sáenz, E., Pancorbo, J., Lanchipa, P., Zegarra, R. (2004). Antibióticos Sistémicos en Dermatología. Primera parte: Betalactámicos: Carbapenems, Aminoglucósidos, Macrolidos. Educación médica continúa. DERMATOLOGÍA PERUANA, VOL. 14, No. 1. 6-7.
- Shimada, J., Hori, S., Kanemitsu, K., Shoji, Y., Nakashio, S., Yanagawa, A. (1992). A comparative study on the convulsant activity of carbapenems and beta-lactams. Drugs Exp Clin Res. 1992;18(9):377-81
- Velasco, A. (2003). FARMACOLOGÍA FUNDAMENTAL. España: Editorial McGraw-Hill Iberoamericana. 776-777.
- Wayne, W. (2002). Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. (4 ed.), México: Ed. Limusa, S.A. de C.V. Grupo Noriega Editores, D.F. 3.

12.1 Internet

Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/58/5/1082.short> (fecha de consulta 2011)

Disponible en: <http://remi.uninet.edu>. (fecha de consulta 2011)

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19933044> (fecha de consulta 2011)

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935774> (fecha de consulta 2011)

Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rsap/v8s1/v8s1a08.pdf> (fecha de consulta 2011)

Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20s1/art02.pdf> (fecha de consulta 2011)

Disponible en: http://www.sefh.es/revistas/vol19/n2/109_113.PDF (fecha de consulta 2013)

Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m020.htm> (fecha de consulta 2013)

DATOS SOBRE CARBAPENEMS				
1. CARBAPENEMICO INICIADO:		2. AUTORIZACIÓN INFECTÓLOGO SI__ NO__		
3. INDICACIÓN	4. RAZÓN PARA SU INDICACIÓN	5. EVOLUCIÓN PACIENTE	6. RAZÓN PARA SU CAMBIO	7. EFECTOS ADVERSOS
3.1 Patología:	4.1 Tratamiento empírico:	5.1 Resolvió cuadro: SI__ NO__	6.1 Mala respuesta SI__ NO__	7.1 Rxn. alérgica SI__ NO__
3.2 Nosocomial:	4.2 Germen susceptible únicamente a carbapenem:	5.2 Requirió agregar otro antibiótico:	6.2 Reacción alérgica SI__ NO__	7.2 Vomito SI__ NO__
3.3 No Nosocomial:	4.3 Gravedad del paciente:	5.3 Requirió cambiar carbapenemico por otro antibiótico: SI__ NO__	6.3 Según susceptibilidad aislamiento microbiológico	7.3 Diarrea SI__ NO__
3.4 Otras:	4.4 Inmunocomprometido:	¿Cuál?		7.4 Reacción en el sitio de aplicación SI__ NO__
	4.5 Otras:	5.4 Falleció: SI__ NO__	6.4 Otras:	7.5 Crisis convulsiva SI__ NO__
		5.5 Otras:		7.6 Otras:

ANTECEDENTES		
1. ANTECEDENTES FAMILIARES		
2. ANTECEDENTES PERSONALES	3. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	4. ANTECEDENTES MEDICAMENTOSOS
2.1 Fisiológicos:	3.1 Problemas Respiratorios:	4.1 Uso previo de antimicrobianos: SI__ NO__
2.2 Toxico farmacológicos:	3.2 Problemas Hepáticos:	4.2 Nombres de los antimicrobianos:
2.3 Residenciales:	3.3 Problemas Renales:	4.3 Tiempo de tratamiento:
2.4 otros:	3.4 Problemas Neurológicos:	4.4 Alérgico a antimicrobianos:

QUÍMICA SANGUÍNEA				
PRUEBA REALIZADA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA	RESULTADO ANTERIOR
Creatinina		mg/dL	0.4 - 1.4	
Nitrógeno de Urea		mg/dL	6 - 20	
Bilirrubina total		mg/dL	0.1 - 1	
Bilirrubina directa		mg/dL	0 - 0.3	
Bilirrubina indirecta		mg/dL	0 - 0.9	
Transaminasa oxal-acetato		U/L	0 - 38	
Transaminasa glutaril piruvato		U/L	0 - 41	
Gamma glutamil transferasa		U/L	11 - 49	

Anexo No.2

TABLA DE VARIABLES					
Cualitativa					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de la variable	Unidad de medida
Enfermedad base	Entidad patológica que motivo la indicación del antibiótico.	Las variables se conseguirán por medio del expediente de cada paciente, obtenido del archivo del hospital. Llenando un instrumento con los datos. Se utilizará la frecuencia absoluta y porcentaje para operar los datos. Será buena cuando responda positivo al antibiótico, estable cuando mejoro, pero no sano, y mala cuando no respondió al tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Patología
Cultivo	Método empleado para identificar el germen y su sensibilidad		Cualitativa	Nominal	Si/No
Indicado por infectólogo	El carbapenem para ser administrado al paciente debe de ser indicado por el infectólogo encargado de la UCIP*.		Cualitativa	Nominal	Si/No
Frecuencia diaria de medicamento	La dosis empleada en cada indicación.		Cualitativa	Nominal	c/6h, c/8h, c/12h, c/24h
Evolución del paciente	La respuesta que tendrá el paciente con el uso del antibiótico.		Cualitativa	Nominal	Buena/Estable/Mala
Sexo	El género del paciente se representara en masculino o femenino.		Cualitativa	Dicotómica	Masculino/Femenino
Cuantitativa					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de la variable	Unidad de medida
Edad	La edad del paciente se indicara en años.	Las variables se conseguirán por medio del expediente de cada paciente, obtenido del archivo del hospital. Llenando un instrumento con los datos. Se utilizará el promedio y desviación estándar para operar los datos.	Cuantitativa	Razón	Años
Peso	El peso del paciente se indicara en kilogramos.		Cuantitativa	Razón	Kg
Tiempo de indicación de tratamiento	Tiempo en días desde que inicio el tratamiento hasta su omisión.		Cuantitativa	Razón	Días
Tiempo de estancia en hospital	Tiempo en días desde el ingreso hasta el egreso.		Cuantitativa	Razón	Días
Dosis	La dosis indicada del antibiótico se indicara en miligramos o gramos/kg/día.		Cuantitativa	Razón	mg o g/Kg/día

*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Anexo No.3

DIAGRAMA DE FLUJO

Paciente: cumple con el criterio de inclusión, que es, haber tenido indicado un carbapenem en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría de Hospital Roosevelt.

