

**Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**

**Estudio de utilización prescripción-indicación de carbapenémicos en el  
Hospital Roosevelt de Guatemala**



**Maidy Graciela Cordova Audón  
Carmen Alejandra López Barrera  
Mónica Fabiola Valenzuela Marroquín**

**Químicas Farmacéuticas**

**Guatemala, Abril de 2017**

**Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**



**Estudio de utilización prescripción-indicación de carbapenémicos en el  
Hospital Roosevelt de Guatemala**

**Seminario de Investigación**

**Presentado por**

**Maidy Graciela Cordova Audón**

**Carmen Alejandra López Barrera**

**Mónica Fabiola Valenzuela Marroquín**

**Para optar al título de  
Químicas Farmacéuticas**

**Guatemala, Abril de 2017**

## JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## AGRADECIMIENTOS

A la Tricentenaria USAC, alma máter, templo de sabiduría, por permitirnos crecer académicamente y convertirnos en profesionales. En especial a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por su orientación académica y brindarnos los conocimientos y herramientas para ser profesionales.

A la OPS-OMS, por promover la realización del estudio y su aporte científico, y a la Licda. Juana Mejía de Rodríguez, por su apoyo como asesora y compartir información relevante. Al Hospital Roosevelt de Guatemala, por darnos la oportunidad de realizar el estudio, en especial al Dr. Carlos Mejía Villatoro, Jefe de Departamento de Medicina interna, por su valioso aporte como co-asesor.

A la Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre, por instruirnos con dedicación y su valioso aporte como co-asesora. Así también, a la Licda. María Alejandra Ruiz, revisora, por su valiosa contribución, y fomentar en nosotras el pensamiento crítico y espíritu de investigación.

## DEDICATORIA

- Al ser supremo:** Por darme la luz, fuerza, energía y valor para alcanzar esta meta; por las bendiciones y experiencias de vida.
- A mi madre:** Por su dedicación, apoyo, amistad y amor incondicional; inspirarme e inculcarme valores, por ser auténtica ¡la amo!
- A mi familia:** Por su cariño, comprensión y apoyo. Especialmente a mi hermana Alex, por los cuidados y enseñanzas ¡te quiero!
- A mi madrina:** Juanita de Rodríguez, por ser fuente de inspiración para estudiar esta carrera. ¡Dios la bendiga!
- A la familia Carrillo Flores:** Por su cariño y apoyo, en especial a Lucía, por su acompañamiento y enseñarme importantes lecciones de vida.
- A mis amigos:** Ale, la china, Dan, el Jose, Lizy, los OHs: Carol, Alex, Byron y Luis; Gaby Marroquín, Gaby Chaulón y mis compañeros de promo, por compartir nuestra juventud, aventuras y experiencias. También a Elizabeth, por animarme y apoyarme en esta última etapa de la carrera. A mis compañeras de seminario, por culminar este proyecto juntas. Y a Evis, porque contigo el EPS fue una excelente experiencia, gracias por tu amistad, cariño y apoyo. ¡Los quiero mucho!
- A los lectores:** Que utilizarán este estudio como herramienta de desarrollo para el país y la región.

Maidy Graciela Cordova Audón

## DEDICATORIA

- A Dios:** Por darme la vida, por guiarme y acompañarme en todo momento, y permitirme llegar a este momento tan importante de mi formación profesional.
- A mis padres:** Por su apoyo incondicional, por su comprensión y ayuda en los momentos más difíciles. Por ser las personas, que me han forjado a ser la persona que actualmente soy, y por haberme motivado siempre en lograr todas mis metas.
- A mi hermana:** Verito que siempre ha estado junto a mí, y quien me brindó su compañía en los momentos más estresantes de mi carrera, gracias por acompañarme en mis desvelos.
- A mi familia:** Quienes también de una manera me brindaron su ayuda durante toda mi carrera, y estoy segura también que sin ellos no hubiera podido lograrlo.
- A mis amigos:** Mariel, Jennifer, Saúl, Álvaro, miguel, negro con quienes inicié este camino, gracias por todos los momentos inolvidables que compartimos en la Universidad. A mis compañeras de Seminario, Maily y Mónica, después de todos los obstáculos, finalmente podemos decir ¡LO LOGRAMOS!
- A mi madrina:** Licda. Victoria Guevara, por ser una excelente amiga y profesional, por darme su apoyo incondicional durante la realización de mi EPS.

Carmen Alejandra López Barrera

## DEDICATORIA

- A Dios:** Por ser un padre consentidor y permitirme vivir esta experiencia en la vida.
- A USAC:** Por permitirme aprender en sus aulas, por darme el honor de ser egresada de esta gloriosa casa de estudios.
- A mi padre:** Por su inmenso sacrificio solo para que yo estudiara, y si pudiera leer estas palabras y darse cuenta que lo logré se sentiría muy orgulloso de mi.
- A mi madre:** Por su amor y apoyo incondicional, por ser mi ejemplo y mi consuelo, mi amiga y mi norte, por todo lo que sacrifica diariamente para que yo pueda realizarme.
- A mi esposo:** Por acompañarme desde el principio en esta aventura que se llamó universidad, por su amor y su compañía en todo momento.
- A mi hijo:** Por ser el motor que necesita mi vida para sacar la mejor versión de mi misma.
- A mi hermano, mi sobrino, mi abuela, a mis compañeras de seminario por ser mis amigas y equipo en esta lucha y a mis amigos de la casa 7 por hacer de la universidad una experiencia inolvidable.

Mónica Fabiola Valenzuela Marroquín

# ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA	4
2.2 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM)	5
2.3 SELECCIÓN CARBAPENÉMICOS	15
2.4 ANTIBIOGRAMA	19
2.5 CARBAPENÉMICOS	20
3. ESTUDIOS RELACIONADOS	47
4. OBJETIVOS	51
4.1 GENERAL	51
4.2 ESPECÍFICOS	51
5. JUSTIFICACIÓN	53
6. MATERIALES Y MÉTODOS	55
6.1 UNIVERSO	55
6.2 MUESTRA	55
6.3 MEDIOS	55
6.4 RECURSOS	56
6.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	58
7. RESULTADOS	64
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	84
9. CONCLUSIONES	96
10. RECOMENDACIONES	98
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
12. ANEXOS	108

## 1. RESUMEN

Los antimicrobianos son medicamentos comúnmente utilizados en la práctica clínica. La finalidad de estudiar su utilización, es optimizar su indicación reduciendo al mínimo las consecuencias no deseadas.

Los carbapenémicos son antimicrobianos que han demostrado efectividad y buena tolerancia en el tratamiento de infecciones graves. Debido a su amplio espectro de actividad y características farmacocinéticas, son los tratamientos de elección en infecciones en las que se sospecha la implicación de microorganismos con cepas multirresistentes. Una vez agotada esta opción terapéutica, no se dispone de antibióticos eficaces, lo cual obliga a realizar un uso restringido de los mismos.

El propósito de este estudio es analizar si la terapéutica farmacológica es la adecuada en el área de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala, y establecer si se puede mejorar su utilización a partir de las evidencias encontradas.

El estudio se desarrolló de forma prospectiva con una duración de 12 semanas, para evaluar la prescripción-indicación de los carbapenémicos en los servicios de

medicina interna de hombres, mujeres y en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Roosevelt de Guatemala.

La recolección de datos clínicos y farmacológicos en base a los criterios de inclusión y al instrumento de recolección de datos, se efectuó de forma directa ya que fue tomada de las historias clínicas de los pacientes objeto de estudio, durante los meses de agosto a octubre del 2015. Se utilizaron otras fuentes de información, como bases de datos y kardex de enfermería.

De la muestra de 171 pacientes, la cantidad de pacientes del sexo masculino y femenino era equivalente y la edad promedio fue de 50 años. El imipenem fue el antibiótico más prescrito y las indicaciones con mayor frecuencia fueron las infecciones del tracto urinario, sepsis y shock séptico; la posología más común fue de 1.0 gramo cada 8 horas, para imipenem y meropenem.

Se reportaron tres casos de resistencia a imipenem, lo cual manifiesta la necesidad de implementar estrategias para el uso racional de este medicamento en el Hospital Roosevelt.

Según el análisis de las múltiples variables estudiadas, entre ellas: patología, prescripción, bacterias, antibiograma, posología, combinaciones terapéuticas y duración del tratamiento, se determinó que la prescripción fue correcta. Sin embargo, existen factores limitantes que podrían permitir un estudio más completo, siendo éstos: la correcta documentación y trazabilidad de las historias clínicas, el uso de antibiogramas para justificar la utilización de carbapenémicos, entre otros.

En este contexto, es recomendable tomar medidas preventivas y promover estrategias para garantizar el uso racional de carbapenémicos en el Hospital Roosevelt de Guatemala, ampliar el uso de antibiogramas para que la terapia con carbapenémicos no quede como una práctica empírica, elaborar e implementar un protocolo de uso de carbapenémicos, y reforzar los procedimientos de documentación para mejorar la trazabilidad de los datos. Con esto se podrá evidenciar de forma correcta la práctica clínica, en otras palabras, los datos de la vida real en el sistema sanitario; lo cual aportará al valor clínico, estadístico y económico de los medicamentos a nivel nacional.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 FARMACOEPIDEMIOLOGÍA

La farmacoepidemiología definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como: “la aplicación de los conocimientos, métodos, y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos de los medicamentos en poblaciones humanas”; describe, explica y predice el efecto y uso de las diversas modalidades de los tratamientos farmacológicos en un tiempo, espacio y población definidos (Gómez, 2007, 3).

Los datos generados por los estudios farmacoepidemiológicos, proporcionan información útil para la toma de decisiones en cuanto a la prescripción y la selección de los medicamentos. Además, proporcionan resultados no disponibles a partir de los ensayos clínicos y generan patrones de uso a largo plazo.

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM), son una rama de la farmacoepidemiología, por medio de los cuales se pueden evidenciar algunas de las causas relacionadas al uso inadecuado de los fármacos.

Aunque este tipo de estudios pueda tener escasa influencia sobre la prescripción, su socialización es muy valiosa. En el caso de los farmacéuticos, mejorará su intervención en la salud de los pacientes a través de un rol activo como asesor, y en el seguimiento del tratamiento farmacológico (Gómez, 2007, 3-4).

## **2.2 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS (EUM)**

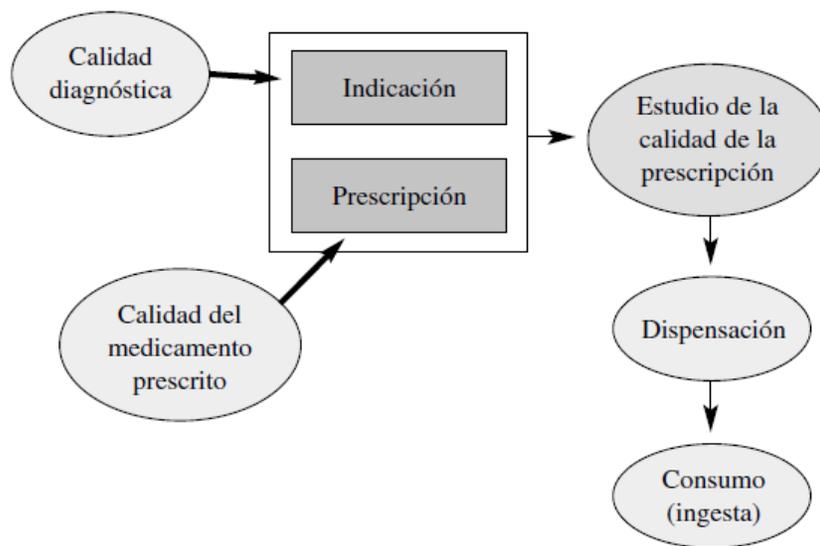
Los EUM tienen como objetivo de análisis la comercialización, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en una sociedad, con especial énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas.

Éstos son de carácter interdisciplinario, con tareas específicas para médicos, farmacéuticos, salubristas, economistas, informáticos y otros profesionales. Representan un avance en el conocimiento de la calidad y eficiencia de la atención sanitaria, pero tienen algunas limitaciones. La más seria es su falta de validez externa, al ser estudios empíricos de la utilización de medicamentos en un referente temporal y espacial definido, ni resultados ni recomendaciones pueden ser generalmente extrapoladas a

otros entornos, ni generalizados como leyes empíricas universales (González, Cabeza, López, Días, Álamo, Ortún, s.f., 162).

La utilización de medicamentos se considera un indicador socio-sanitario, siendo los EUM la herramienta que nos permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención (Álvarez, 2004, 130).

**FIGURA 1:** Fases de la utilización de los medicamentos



**FUENTE:** (González, Cabeza, López, Días, Álamo, Ortún, s.f., 162).

El proceso de evaluación de cualquier medicamento incluye tres pasos complementarios:

- i) La evaluación de los beneficios de los medicamentos, por ejemplo la evaluación cuantitativa y cualitativa de su eficacia.
- ii) El estudio del riesgo de los medicamentos, tanto en estudios controlados como en condiciones normales de cuidado.
- iii) La evaluación del impacto de los tratamientos en la historia natural de la enfermedad y en la sociedad

Los primeros EUM fueron realizados por la industria farmacéutica en Estados Unidos para identificar campos potenciales de investigación y desarrollo, así como efectuar un seguimiento de su posición en el mercado farmacéutico. La falta de normativa en materia de ensayos clínicos propició la comercialización de gran número de medicamentos tras la Segunda Guerra Mundial. Paralelamente se produjo un aumento de la demanda de servicios sanitarios, como consecuencia de la implantación de sistemas de seguridad social en los distintos países, y la aparición de efectos adversos graves como el de la talidomida en 1962 (Álvarez, 2004, 130).

Todo ello propició que las autoridades sanitarias se interesasen en este tipo de estudios, siendo pioneros los países del norte de Europa. En 1969 se formó el Drug Utilization Research Group (DURG), vinculado formalmente a la OMS desde 1979, para la estandarización de la metodología de los EUM. Sus conclusiones se publicaron bajo el nombre de Studies in Drug Utilization, y en 1974 se creó el Nordic Council on Medicines Working Group on Drug Statistics con el objetivo de lograr una armonización en materia de medicamentos en el área de los países nórdicos.

En 1982 se creó el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología de la Utilización de Medicamentos (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology), ubicado en Oslo y dependiente del Instituto Noruego de Salud Pública. En 1996, con la necesidad de establecer un sistema como estándar internacional, revisarlo, actualizarlo y publicarlo en el ámbito internacional, fue vinculado directamente a la OMS en Ginebra en vez de la Oficina Regional de la OMS para Europa en Copenhague. El Centro se encarga del mantenimiento del sistema ATC/DDD descrito posteriormente, y de estimular su empleo, colaborando con investigadores en el campo de la utilización de medicamentos (Álvarez, 2004, 130).

### 2.2.1 OBJETIVOS DE LOS EUM

- i. Conocer qué medicamentos y en qué cantidad son utilizados en el hospital y dentro de éste en cada servicio.
- ii. Comprobar el consumo de cada medicamento, perteneciente a la familia de carbapenems.
- iii. Contar con evidencia de los efectos adversos cuya incidencia puede relacionarse con el consumo de un medicamento específico.
- iv. Detectar discrepancias importantes entre la utilización de fármacos específicos y su relación con la incidencia real de determinadas enfermedades.
- v. Planificar las necesidades reales de suministro y distribución de fármacos en el hospital.
- vi. Ayudar a determinar la relación riesgo/beneficio y costo/efectividad de los medicamentos.
- vii. Realizar estudios comparativos, si se dispone de datos de EUM de otros hospitales.
- viii. Servir como prueba de determinadas pautas terapéuticas (Gómez, 2007, 46).

### 2.2.2 CLASIFICACION DE LOS EUM

En general, los EUM pueden clasificarse en función del tipo de pregunta a la que responden. A grandes rasgos, hay EUM cuantitativos (analizan aspectos numéricos en relación con la utilización de los medicamentos y EUM cualitativos (analizan aspectos relacionados con la calidad de esta utilización); sin embargo, muchos EUM contemplan aspectos cuantitativos y cualitativos a la vez (Figueras, 2009, 5).

Según Figueras A. (2009), en función de la manera cómo se aborda el problema del medicamento, se distinguen:

- i. **EUM DE CONSUMO:** Se seleccionan los fármacos dispensados y se analiza la cantidad de medicamento en unidades de consumo.
- ii. **EUM DE PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN:** Se selecciona un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que se prescriben.

- iii. **EUM DE INDICACIÓN-PRESCRIPCIÓN:** Se selecciona una indicación clínica y se analizan los fármacos que se prescriben en esa indicación.
- iv. **EUM DE CONSECUENCIAS PRÁCTICAS:** Analizan los resultados clínicos observados en la práctica relacionada con el uso de los medicamentos.

Los objetivos de estos estudios pueden estar dirigidos a aspectos concretos, como la evaluación del cumplimiento de la prescripción por parte de los pacientes, a la detección de errores de medicación, en todas sus vertientes, o a la detección de problemas relacionados con la medicación en un contexto de atención farmacéutica (Arriaza, 2012, 14).

Los EUM se llevan a cabo para obtener información sobre la práctica terapéutica habitual, es decir, para saber cómo se utilizan los medicamentos fuera de las condiciones controladas y con pacientes seleccionados propios de los ensayos clínicos. Por lo tanto, el objetivo último de los EUM es conseguir una práctica terapéutica óptima partiendo del conocimiento de las condiciones de utilización

de los medicamentos y del posterior diseño de intervenciones para solventar o corregir los problemas identificados. (Arriaza, 2012, 6-7).

### **2.2.3 ESTUDIOS DE PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN**

Estos estudios permiten profundizar en el potencial problema detectado y conocer algunas de las razones de la prescripción de fármacos. En ellos se parte de un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que son utilizados. Los diseños pueden ser:

- i. **RETROSPECTIVO**, mediante la revisión de historias clínicas o de las historias farmacoterapéuticas obtenidas en los registros informatizados en un sistema de dosis unitaria.
- ii. **TRANSVERSAL O DE PREVALENCIA**, en muestra de pacientes que, en un momento dado, reciban un fármaco o presenten una patología.
- iii. **PROSPECTIVO**, mediante el seguimiento de una cohorte de pacientes con una patología determinada o la detección en tiempo real de todas las prescripciones de un determinado medicamento. Este diseño permite el análisis de otros factores relacionados con

el uso de los medicamentos (por ejemplo, la evaluación del cumplimiento por parte de los pacientes) y también, la realización de intervenciones en la utilización de los medicamentos antes de que ésta se produzca (por ejemplo, sugerencias sobre la selección o la posología del fármaco, y evaluación del impacto de las mismas).

#### **2.2.4 LA HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Según Figueras, A. (2009), sólo se puede analizar, interpretar y sacar conclusiones de todas las variables que se hayan incluido en la hoja de recogida de datos al diseñar el EUM. El objetivo de diseñar una hoja de recogida de datos es que ésta contenga los mínimos datos necesarios, sin olvidar ninguno que posteriormente se puede encontrar faltar y que, a la vez, no sea una hoja tan exhaustiva que dificulte la recolección o que encarezca innecesariamente el estudio, en tiempo o en esfuerzo personal de los investigadores.

Los datos a recoger dependen del tipo de estudio y del problema terapéutico o del grupo farmacológico de interés. En general, cuando se trata de estudios de prescripción-indicación, interesa incluir variables demográficas del paciente (edad, sexo, peso), datos de la

hospitalización (sala, fecha de ingreso, motivo de ingreso, equipo quirúrgico), datos clínicos (enfermedades de base, enfermedad actual, pruebas de laboratorio relevantes) y datos sobre los tratamientos (dosis, intervalo de administración, inicio y fin del tratamiento, para el fármaco de interés y los demás fármacos que toma el paciente) (Figueras, 2009, 5).

Además de estas variables comunes, otras variables pueden ser de interés según el estudio concreto. Si se está valorando el apego a las recomendaciones de un protocolo de tratamiento específico, será imprescindible incluir las variables que determinen la selección de un fármaco u otro (tratamientos anteriores al actual o motivo del cambio de dosis o de fármaco) (Figueras, 2009, 5).

### **2.2.5 USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS CARBAPENÉMICOS**

El hecho de que los carbapenémicos sean los antibióticos de elección frente a los microorganismos productores de beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEA) y que una vez agotada esta opción terapéutica ya no se disponga de antibióticos eficaces,

obliga a realizar un uso racional de los mismos (Hernández, Hidalgo, Gulu, y Monterde, 2008, 92).

La utilización de estos antibióticos debe regirse por los principios generales de uso “racional” y por la elección, entre las diversas opciones, de aquella que represente el mayor beneficio terapéutico, la curación bacteriológica y la mayor eficiencia desde un punto de vista fármaco-económico.

El uso inadecuado de estos antibióticos incluye:

- i. Prescripción excesiva.
- ii. Selección inadecuada (tipo, dosis, duración).
- iii. Auto-prescripción y falta de adherencia (Dreser, Wirtz, Cobert, 2008).

### **2.3 SELECCIÓN DE CARBAPENÉMICOS**

La selección correcta del antibiótico para el tratamiento de la infección exige discernimiento clínico y el conocimiento detallado de un grupo de factores farmacológicos y microbiológicos.

Los carbapenémicos son los antibióticos  $\beta$ -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Estas cualidades hacen que los carbapenémicos sean imprescindibles en el tratamiento empírico donde se sospecha de un patógeno multirresistente, en la monoterapia de numerosas infecciones nosocomiales graves (incluso algunas de origen comunitario) y en la terapia dirigida contra las infecciones producidas por bacterias gram negativas multirresistentes o productoras de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro y espectro extendido. Todos los carbapenémicos disponibles son similares en cuanto a espectro se refiere, sin embargo presentan diferencias significativas en su actividad antimicrobiana (ver sección 2.5.6) que en último término determinan las indicaciones clínicas de cada uno (Moreno, 2013, 599).

### **2.3.1 PRUEBAS DE SENSIBILIDAD MICROBIANA**

La sensibilidad de un organismo a determinados antimicrobianos ha sido definida como la menor concentración del antimicrobiano en  $\mu\text{g/ml}$ , que evita el crecimiento in vitro del microorganismo y se refiere como la concentración mínima inhibitoria (CMI). El punto de corte, mejor conocido con el nombre en inglés como breakpoint de

CMI es la concentración del antimicrobiano que define las categorías de resistente y sensible para cada antimicrobiano. El punto de corte de la CMI debe ser menor que el nivel del antimicrobiano accesible en la sangre o tejidos, con una dosis y ruta de administración clínicamente aceptables (Sánchez, Feris, 1998, 85).

Para un determinado antibiótico, una cepa bacteriana es:

- i. **SENSIBLE (S)**, si existe una buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual.
- ii. **RESISTENTE (R)**, si la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. No es de esperar ningún efecto terapéutico sea cual fuere el tipo de tratamiento.
- iii. **INTERMEDIA (I)**, cuando el éxito terapéutico es imprevisible. Se puede conseguir efecto terapéutico en ciertas condiciones.

**2.3.1.1 FACTORES FARMACOCINÉTICOS:** Para que el tratamiento sea satisfactorio es necesario alcanzar una concentración farmacológica suficiente como para inhibir o destruir a las bacterias en el sitio de infección sin dañar al paciente. Para

esto se requiere la evaluación de factores farmacocinéticos y factores del hospedador.

- i. El tipo de antibiótico y la vía de administración depende en gran parte, de la ubicación de la infección.
- ii. La penetración del antibiótico.
- iii. pH fisiológico.
- iv. Velocidad de penetración.
- v. Dosis y frecuencia de administración.
- vi. Funciones renales y hepáticas del paciente, para la evaluación de la depuración.

#### **2.3.1.2 FACTORES DEL HOSPEDADOR**

Uno de los principales factores que determina la eficacia terapéutica de un antibiótico es el estado funcional de los mecanismos de defensa del hospedador. Son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Las deficiencias en el tipo, calidad y cantidad de inmunoglobulinas, las alteraciones del sistema inmunitario celular; o los defectos cualitativos de los fagocitos provocan fracasos terapéuticos.

Asimismo es importante tomar en cuenta factores como la edad, la genética, el embarazo, alergias y enfermedades concomitantes (Goodman y Gilman, 2007).

## 2.4 ANTIBIOGRAMA

El antibiograma es un estudio *in vitro* del comportamiento de los antimicrobianos frente a los diferentes microorganismos (Sanchez, Feris, 1998, 84). El primer objetivo del antibiograma es, por ende, medir la sensibilidad de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de la infección a uno o varios antibióticos; la sensibilidad *in vitro* es uno de los requisitos previos para la eficacia *in vivo* de un tratamiento antibiótico. El segundo objetivo del antibiograma es el de seguir la evolución de las resistencias bacterianas (Arriaza, 2012, 23).

El antibiograma ha sido objeto de descrédito por parte de los clínicos, siendo muchos de los errores imputables no sólo el antibiograma y su ejecutor, sino también a errores en el conocimiento farmacológico del clínico y a la mala interpretación de los resultados (Sánchez, Feris, 1998, 85).

### 2.4.1 INTERPRETACIÓN DE UN ANTIBIOGRAMA

Ciertos mecanismos de resistencia se expresan débilmente *in vitro*, cuando se inscriben en el DNA bacteriano. Su expresión en el organismo, en donde las condiciones en cuanto a medios son diferentes, expondría al riesgo de fracaso terapéutico. Para evitar esto, el antibiograma debe ser interpretado de manera global a fin de descubrir, a través de la comparación de las respuestas para cada antibiótico, un mecanismo de resistencia incluso débilmente expresado. Así, gracias a la interpretación, una cepa que aparece como falsamente sensible, será categorizada como I o R (Joachin, 2006).

### 2.5 CARBAPENEMICOS

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. 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  $\beta$ -lactamasas clínicamente importantes y un perfil de seguridad al de otros  $\beta$ -lactámicos. El imipenem, meropenem y ertapenem son antibióticos que pertenecen a este grupo de antimicrobianos y presentan el mayor espectro de actividad conocido (Arévalo, 2014, 6).

El desarrollo de los carbapenémicos inicia en 1976 cuando Alberts-Shonberg y colaboradores descubren la estructura de la tienamicina, producto del metabolismo del microorganismo *Streptomyces cattleya*. Este primer carbapenémico con ventajosas características antibacterianas, presenta el inconveniente de ser inestable en soluciones acuosas, ser sensible a hidrólisis en medios de pH superiores a 8.0 y ser altamente reactivo a sustancias nucleofílicas tales como la hidroxilamina y cisteína entre otras. Estas circunstancias impulsaron el desarrollo de un derivado con propiedades más estables denominado: N-forminidoil tienamicina o Imipenem. El uso del imipenem en humanos data desde 1985, pero en este caso la desventaja radica en que este compuesto es susceptible a la actividad hidrolítica de la enzima renal dehidropeptidasa 1 (DHP-1), por lo

que se desarrolla una combinación con la cilastatina, cuya función es inhibir la DHP-1.

Posteriormente, en 1996 la FDA autoriza el uso inyectable del meropenem, una potente droga contra un amplio rango de bacterias gram negativas, gram positivas y altamente estable ante la acción de la DHP-1. Otro carbapenémico comercializado es el ertapenem. Su uso clínico inicia en 2001 y se caracteriza por ser altamente efectivo contra bacterias gram negativas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y de altos niveles de la enzima AmpC. El doripenem representa el carbapenémico más reciente, su uso se autoriza en el año 2009 y al igual que el meropenem es estable ante la acción de las DHP (Moreno, 2013, 600).

### **2.5.1 MECANISMO DE ACCIÓN**

Los carbapenémicos al igual que los demás  $\beta$ -lactámicos muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias. Estas enzimas se denominan como PBPs (penicillin binding protein, por sus siglas en inglés) y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y

carboxipeptidasas. Cada antibiótico  $\beta$ -lactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP. Se conoce que en bacterias Gram negativas, los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por PBPs de alto peso molecular y la diferencia de esta afinidad es lo que determina la capacidad antimicrobiana de cada carbapenémico.

Para que el carbapenémico pueda ejercer su función debe llegar a su sitio blanco. En el caso de las bacterias gram positivas las cuales no presentan membrana externa es fácil. Sin embargo, en las bacterias gram negativas debe primero atravesar la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMPs (outer membrane protein, por sus siglas en inglés). Una vez en el sitio son capaces de inhibir la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que al unirse a residuos de serina que forman parte de las PBPs, impiden que la pared bacteriana se ensamble adecuadamente, dando como resultado el debilitamiento de ésta y en última instancia la lisis de la célula bacteriana. Su capacidad antimicrobiana depende de la estructura y tiempo de acción de cada carbapenémico. Estas condiciones hacen que su acción ante las diferentes bacterias sea diferente, se ha descrito que en

*Pseudomonas aeruginosa* el imipenem es menos bactericida que el meropenem o doripenem, o en *Listeria monocytogenes* meropenem y ertapenem se comportan como bacteriostáticos (Moreno, 2013, p.601).

## 2.5.2 MECANISMO DE RESISTENCIA

Los mecanismos de resistencia mejor estudiados incluyen: Cambios en proteínas de membrana externa, bombas de eflujo inespecíficas, producción de enzimas tipo  $\beta$ -lactamasa y modificaciones del sitio blanco. Los tres primeros mecanismos han sido bien descritos en bacterias gram negativas mientras que el último en bacterias gram positivas y casos puntuales en bacterias gram negativas. La adquisición de estos mecanismos origina que la resistencia con frecuencia sea cruzada, pero hay excepciones donde una bacteria puede ser sensible a un carbapenémico y resistente a otro, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a imipenem y resistentes a meropenem y doripenem, de ello se deriva la necesidad de incluir en el antibiograma a todos los carbapenémicos que se requieran.

Los carbapenémicos se ven afectados por los microorganismos del grupo de los no fermentadores (los más comúnmente aislados en el área clínica son *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*); debe considerarse especialmente las infecciones por *P. aeruginosa*. La hiperproducción de las bombas de exclusión (MexAB-OprM u otras) y la pérdida de la porina OprD (que provee un canal específico para la entrada de los carbapenémicos en la membrana externa) producen resistencia a meropenem (con una frecuencia de aproximadamente 10-14). Por otro lado, en la mayoría de los casos, la resistencia a imipenem se origina por la pérdida de la porina OprD solamente (la bomba de exclusión MexAB-OprM no reconoce al imipenem), lo que la hace mucho más frecuente (aproximadamente 10-7). Aún más, si el imipenem se prefiere como el carbapenémico de elección en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*, existe una posibilidad muy alta de que la resistencia emerja y que se tenga que utilizar un compuesto adicional. Las enzimas que degradan los carbapenémicos han sido también reportadas en *P. aeruginosa* y el clínico debe estar alerta ante esta posibilidad, pues los altos niveles de resistencia al imipenem y meropenem son indicativos de la

presencia de la enzima carbapenemasa (Arias, Panesso, y Zuñiga, 2003, 136).

Las infecciones por *Acinetobacter spp.* son un reto especial para el clínico. La relación entre los mecanismos de resistencia y el antibiograma no está bien definida en este género bacteriano y la terapéutica debe individualizarse con cada paciente y aislamiento.

Los carbapenémicos tienen la actividad más consistente contra estos organismos. No obstante, al igual que en el caso anterior, hay que estar alerta para detectar la presencia de carbapenemasas (Arias, Panesso, y Zuñiga, 2003, 137).

En relación a las infecciones producidas por gram negativos, los carbapenémicos continúan siendo la última arma para su tratamiento y el incremento en los informes de resistencia a estos compuestos indica que dicho fenómeno podría convertirse en un problema mayor de salud pública (Arias, Panesso, y Zuñiga, 2003, 140).

#### **2.5.2.1 PRODUCCIÓN DE ENZIMAS QUE DEGRADAN LA DROGA:**

Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que pierda su

funcionalidad. En este caso, la producción de enzimas tipo  $\beta$ -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia empleado. Estas enzimas periplásmicas hidrolizan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y evitan que la droga se pueda unir a su PBP blanco. Actualmente se utilizan dos esquemas de clasificación para las  $\beta$ -lactamasas: uno se basa en la secuencia de aminoácidos de las enzimas (Clasificación de Ambler), dando como resultado cuatro clases (A, B, C y D) y el otro es una clasificación funcional propuesta por Bush y colegas en 1995, basada en los perfiles inhibitorios e hidrolíticos de las enzimas y se designa con numerales grupo 1, 2, 3 y 4. Sin embargo, en el año 2010 se postula una clasificación funcional actualizada, basada en características específicas de cada enzima. En el caso de los carbapenémicos las dos  $\beta$ -lactamasas que con mayor frecuencia se asocian a resistencia son las AmpC y las carbapenemasas.

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de las  $\beta$ -lactamasas. Tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos como a otros  $\beta$ -lactámicos. Además

presentan la característica de ser resistentes contra la acción de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas disponibles. Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serin carbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A ó D de Ambler y metalo- $\beta$ -lactamasas (MBLs) que corresponden a la clase B de Ambler, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores. (Moreno, 2013, 602).

I. **SERIN CARBAPENEMASAS:** Las serin carbapenemasas clase A hidrolizan penicilinas, cefalosporinas (en menor grado cefalosporinas de tercera y cuarta generación), monobactámicos y carbapenémicos. Su actividad hidrolítica depende del sustrato sobre el que actúan, por ejemplo, SME-3 y KPC-2 hidrolizan mejor el imipenem que el doripenem y son levemente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam. Las carbapenemasas clase A pueden

dividirse fenotípicamente en seis diferentes grupos, de los cuales cuatro grupos están formados por miembros de las enzimas SME, IMI/NMC-A, KPC y GES/IBC, que se caracterizan por tener en común tres motivos altamente conservados esenciales para su actividad, mientras que SHV-38 y SFC-1 constituyen cada una un grupo diferente.

Estas enzimas usualmente se encuentran presentes en bacterias que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae, sin embargo han sido reportadas en aislamientos de *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella spp.*, en casos aislados o causantes de pequeños brotes, procedentes de diferentes partes del mundo. Los genes que codifican por las enzimas SME, IMI, NCM, SHV-8 y SFC-1 se localizan principalmente en el cromosoma pero existen reportes de aislamientos de *K. pneumoniae*

y *P. aeruginosa* que poseen enzimas SME, IMI y NCM presentes en plásmidos. (Moreno, 2013, 602-603).

## II. METALO $\beta$ -LACTAMASAS (MBL) O

**CARBAPENEMASAS CLASE B:** Este es quizá el grupo más relevante de carbapenemasas debido tanto a su diversificación estructural como a su diseminación prácticamente mundial y en diferentes especies bacterianas. Son enzimas que típicamente hidrolizan todos los  $\beta$ -lactámicos excepto monobactámicos y son inhibidas por quelantes de iones metálicos tales como EDTA, ácido dipicolínico o 1,10- $\sigma$ -fenantrolina, pertenecen al grupo B de Ambler y 3a y 3b en la clasificación de Bush. Los genes MBLs pueden ser transportados en cassettes dentro de integrones, transposones, plásmidos, elementos denominados regiones comunes (CRs) que pueden o no ser transferibles, o estar insertos en el cromosoma, lo que le confiere a especies como *Stenotrophomonas maltophilia* resistencia intrínseca a los carbapenémicos.

La adquisición de estos genes potencialmente pueden conferir resistencia a una amplia gama de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y en algunas ocasiones pueden estar asociados con genes que confieren resistencia a aminoglicósidos, por lo que se pueden identificar bacterias con un fenotipo de resistencia a  $\beta$ -lactámicos y aminoglicósidos. Dentro de las MBLs se distinguen ocho grupos: IMP, VIM, SPM, SIM, GIM, AIM, DIM y KHM.<sup>14</sup> Las más importantes incluyen las familias VIM, IMP y SPM-1 las cuales han sido detectadas en cepas de *P. aeruginosa*, miembros de la familia Enterobacteriaceae y *Acinetobacter baumannii*. (Moreno, 2013, 603-604).

**2.5.2.2. BOMBAS DE EFLUJO:** Las bombas de e-flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, tales como metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos. Para su funcionamiento utilizan la hidrólisis de ATP o un mecanismo de contra-transporte iónico como sustrato de

energía. Su expresión puede ser permanente o inducida. Este mecanismo de resistencia asociado a carbapenémicos se ha descrito en *P. aeruginosa*. (Moreno, 2013, 604).

**2.5.2.3. MODIFICACIÓN DEL SITIO BLANCO:** Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une. Este mecanismo es principalmente utilizado en bacterias Gram positivas, sin embargo el número de reportes de Gram negativos resistentes a carbapenémicos mediado por este mecanismo ha ido en aumento. En el caso de los carbapenémicos, la modificación en las PBP disminuye su afinidad por los  $\beta$ -lactámicos sin afectar su función dentro de la célula bacteriana. Se ha demostrado que la resistencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se debe a la baja afinidad de los carbapenémicos por la PBP-2a y en *Enterococcus*, principalmente *Enterococcus faecium*, a una PBP-5 modificada. Igual ocurre con la PBP-3 de *L.monocytogenes* o la PBP-3a de *Rhodococcus equi*. En el caso del neumococo que tiene alteradas sus PBP, presenta fenotipos de resistencia a la penicilina y sensible a los carbapenémicos pero con CMI más

elevadas sobre todo ante el ertapenem. Este mecanismo además podría ser el responsable que algunas especies de forma natural sean poco sensibles o resistentes, como *Corynebacterium urealyticum* y *Corynebacterium jeikeium*. (Moreno, 2013, 604).

### **2.5.3 DATOS DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS EN HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA**

**2.5.3.1 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN EL HOSPITAL ROOSEVELT EN EL PERIODO ENERO 2009 JUNIO 2011:** En el hospital Roosevelt la resistencia antibiótica se ha incrementado con el transcurso de los años de manera crítica, dejando en los primeros lugares de frecuencia de aislamientos a bacterias como *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Klebsiella pneumoniae* entre otros.

El aislamiento de bacilos gram negativos no fermentadores se agudizó para el año 2010 y 2011, convirtiéndose en un problema crítico de los servicios de cuidados intensivos

tanto adultos como pediátricos, entre otros. Tanto *A. baumannii* como *Pseudomona aeruginosa* tienen altos niveles de resistencia a carbapenémicos, siendo este último el que tiene niveles más bajos, 57.3% y 57.2% para imipenem y meropenem respectivamente, mientras que *A. baumannii* está por arriba del 80%.

La resistencia antimicrobiana en bacilos gram negativos y cocos gram positivos en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, muestra una alta tasa de resistencia en *E. coli* a ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol y ampicilina-sulbactam, muy similar a lo observado a nivel mundial, pero particularmente a nivel latinoamericano, La producción de BLEE tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*, reduce la posibilidad de utilizar cefalosporinas como terapia empírica en infecciones graves y un aumento en el requerimiento de uso de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones serias producidas por enterobacterias. Esta tendencia requiere la búsqueda en la historia clínica de los pacientes, el

antecedente de uso de quinolonas o cefalosporinas en los últimos tres meses, situación que predispone con más frecuencia a este tipo de resistencia y podría indicar un uso más temprano de carbapenémicos en situaciones que por la gravedad de la infección clínica, requieren de una selección correcta del antimicrobiano inicial para disminuir los riesgos de mortalidad o de fallo terapéutico.

En lo referente a los bacilos gram negativos no fermentadores como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, se muestran niveles de resistencia muy altos a carbapenémicos y quinolonas. En el caso de *P. aeruginosa*, se puede considerar el uso de piperacilina tazobactam combinado con amikacina como terapia inicial, pero podría considerarse el uso de ceftazidima de manera selectiva para los casos en los cuales se ha documentado susceptibilidad del microorganismo y tener en cuenta que la fosfomicina, combinada con otros antimicrobianos puede jugar un papel complementario en el tratamiento de gérmenes multirresistentes. Por otro lado en el caso de *A.*

*baummanii*, el crecimiento de la resistencia a carbapenemes, quinolonas y aminoglucósidos, ha limitado de manera significativa las opciones terapéuticas, y aunque la susceptibilidad a tigeciclina y doxiciclina, ofrece una opción para infecciones serias, también se reportó apareamiento de resistencia, aún bajo tratamiento, o bien a tendencia a mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia, por lo que hay necesidad de incluir colistina en la terapéutica del hospital. (Gordillo, Mejía, Cortés, Matheu, 2011, 8-20)

**2.5.3.2 DETECCION DE CARBAPENEMASAS TIPO METALOBETALACTAMASA EN LA POBLACION DE *Acinetobacter baumannii complex* RESISTENTE A IMIPENEM Y/O MEROPENEM AISLADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ROOSEVELT:** El género *Acinetobacter* incluye varias especies de morfología cocobacilar gram negativo, cuya especie representativa es *Acinetobacter baumannii*. Las

infecciones causadas por *A. baumannii* están asociadas principalmente a pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) representando una de las principales causas de infecciones nosocomiales.). *Acinetobacter* es uno de los géneros nosocomiales con un patrón de resistencia extenso. La aparición de brotes resistentes en Latinoamérica ha constituido una preocupación importante en los hospitales nacionales de Guatemala. En la ciudad capital, tanto el Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD) como el Hospital Roosevelt (HR), son hospitales de referencia en el país. Debido a la complejidad de los pacientes que ingresan a las salas de emergencia e intensivos, existe una sobrepoblación ocasionando hacinamientos en las mismas. Este hacinamiento promueve la transferencia de resistencia entre microorganismos dando como resultado cepas multirresistentes que se diseminan entre los pacientes, limitándose así las alternativas terapéuticas disponibles. Los antibióticos carbapenémicos han sido tratamiento de elección en pacientes de UCI (Unidad de Cuidados

Intensivos) en cuanto a infecciones por *A. baumannii* se refiere, sin embargo la aparición de brotes nosocomiales multirresistentes ha generado interés en conocer el fenotipo de resistencia específicamente para carbapenemasa tipo metalobetalactamasa (MBL) aislado en pacientes del Hospital Roosevelt en UCI ya que ha sido de este hospital de donde se han obtenido publicaciones de la problemática emergente, además que han sido documentados brotes en áreas críticas tanto en adultos como pediatría.

Se analizaron un total de 140 cepas en donde se determinó 3 cepas resistentes solo a imipenem, 4 solo a meropenem y 133 a ambos. La presencia de carbapenemasa fue determinada en un 99% de los aislamientos. La presencia del mecanismo de resistencia metalobetalactamasa (MBL) fue determinado en 127 aislamientos teniendo una frecuencia del 91.4%. El tipo de muestra que reportó mayor frecuencia en presencia de cepas multirresistentes carbapenemasa tipo MBL+ fue el

aspirado traqueal 39,4% y se determinó a UCI Pediátrica con 72,5% como el intensivo con mayor frecuencia de cepas multirresistentes carbapenemasa tipo MBL+.

La existencia de carbapenemasas tipo MBL+ en *A. baumannii* en cepas aisladas en las UCI del Hospital Roosevelt, presentó mayor resistencia de ambos carbapenémicos (imipenem / meropenem) y no a uno solo de éstos. (Cortés, Juárez, Gordillo, 2014, 60-68)

**2.5.3.3. PRESENCIA DE  $\beta$ -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO, BLEE, Y ENTEROBACTERIAS PORTADORAS DE CARBAPENEMASAS EPC, EN ENTEROBACTERIAS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT, 2011 Y 2012:** Las infecciones por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos o productoras de carbapenemasas (EPC) han emergido como un importante desafío en los centros de salud. Actualmente, *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes o productora de carbapenemasas (KPC) es la especie de EPC más

frecuentemente encontrada. La KPC está asociada a multirresistencia incluyendo antibióticos no betalactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, y la infección por KPC ha sido asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes con estancia prolongada, y pacientes críticos multitratados y con inmunodeficiencias o inmunocompromiso (ventilación mecánica, catéteres, etc.). Las opciones de tratamiento son limitadas, dejando pocas alternativas, en particular polimixinas y tigeciclina. En Guatemala, el primer aislamiento con EPC fue descrito en el 2011 dando inicio a la vigilancia en los hospitales de todo el país, el tipo de Carbapenemasa encontrada fue del tipo NDM-1, por lo que se dio la alerta epidemiológica para intensificar la vigilancia. Las enterobacterias más frecuentes son *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enerobacter cloacae*. El microorganismo con mayor producción de BLEE es *K. pneumoniae* tanto de manera general 51.7% como también en aislamientos de sangre 60.7%, aspirado traqueal 50% y orina 49.6%. *E. coli* mostró mayor frecuencia en muestras de orina, con un

porcentaje de BLEE de 29.3%. La cepas de *K. pneumoniae* presentaron un 1.2% de cepas EPC, mientras que otras enterobacterias como *E. coli* y *E. cloacae* tienen porcentajes más bajos, 0.1% y 0.5% respectivamente. (Gordillo, Cortés, Mejía, Matheu, 2014, 8-22)

**2.5.3.4. INFECCIONES NOSOCOMIALES POR GÉRMENES MULTIRRESISTENTES, HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA:** En el Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala, Guatemala, más de 50% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a meticilina, por lo que requieren tratamiento con vancomicina. Asimismo, la resistencia de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, representada por cepas productoras de BLEE, sobrepasa el 40%, y la resistencia de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* a quinolonas, carbapenemes, ceftazidima y cefepima es de más de 30%. (Mejía, Villatoro, Silvestre, de Briz, Gordillo, 2008, 96-100)

## 2.5.4 EMERGENCIA DE CARBAPENEMICOS EN GUATEMALA

### 2.5.4.1 PRIMER HALLAZGO DE CARBAPENEMASAS DE TIPO NEW DELHI METALOBETALACTAMASAS (NDM) EN LATINOAMÉRICA:

Ante el hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasa (NDM) en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en Guatemala, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS) enfatiza la importancia de la vigilancia y detección de este mecanismo de resistencia en la Región, que incrementa la morbilidad y mortalidad de las infecciones asociadas a la atención de salud.

En Latinoamérica se ha reportado la circulación de otras metalobetalactamasas principalmente en bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y en enterobacterias en menor proporción, pero hasta la fecha no se había notificado la NDM. Las metalobetalactamasas de tipo NDM han ido diseminándose a diferentes países, portadas por miembros de la familia Enterobacteriaceae como *Klebsiella*

*pneumoniae*, agente comúnmente relacionado a infecciones intrahospitalarias. (Organización Panamericana de la Salud, 2011)

## 2.5.5 IMPACTO ECONÓMICO EN GUATEMALA

### 2.5.5.1 COSTO DEL TRATAMIENTO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES POR GÉRMENES MULTIRRESISTENTES, HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA:

En este estudio se determinó el impacto económico del tratamiento de infecciones graves por bacterias resistentes en unidades de cuidados intensivos del Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala. Se aplicó el método de casos y controles para cuantificar el impacto económico del tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos resistentes a antibióticos. Los controles fueron pacientes con infecciones nosocomiales causadas por cepas de los mismos agentes, pero sensibles a los antibióticos.

El tratamiento de un caso de infección por cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem tuvo un costo de \$ 16.282,51 y uno de *A. baumannii* sensible a imipenem, \$6.693,70, es decir, una diferencia de \$ 9.588,74 entre uno y otro. El costo de tratar un caso de infección por cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem fue de \$ 14.596,94 y el del control respectivo, \$ 5.745,46, o sea, el tratamiento del caso fue \$ 8.851,48 más caro que el del control. Todos los costos que proporciona este estudio están en dólares de los Estados Unidos de América. (Mejía, Villatoro, Silvestre, de Briz, Gordillo, 2008, 96-100)

2.5.6 CUADRO DE RESUMEN: CARBAPENÉMICOS MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA.

CARBAPENÉMICO	ACTIVIDAD Y MECANISMO DE ACCIÓN	RESISTENCIA
DORIPENEM	Comparable al imipenem y meropenem. Del grupo es el que tiene más actividad contra aislamientos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Las especies <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> son intrínsecamente resistentes a este antibiótico así como a otros carbapenemes.
ERTAPENEM	Su actividad sobre enterobacterias es similar a la de imipenem, meropenem y doripenem. Tiene actividad contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. sensible a meticilina, <i>Listeria</i> y <i>Bacillus</i> spp. Tiene buena actividad contra microorganismos anaerobios.	No tiene actividad contra enterococos ni contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Acinetobacter baumannii</i> .
IMIPENEM	Es eficaz contra cocos grampositivos aerobios ( <i>Streptococcus betahemolítico</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i> ); inhibe el desarrollo de <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> , excepto cuando estos últimos son resistentes a la ampicilina, pues también lo son al imipenem. Son sensibles al imipenem las cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i> (excepto las que son resistentes a	Falla al atravesar la membrana externa (permeabilidad); ante la producción de betalactamasas, no puede ligarse a las PFP.

	<p>meticilina) así como las enterobacterias, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Pseudomona aeruginosa</i> y especies de <i>Acinetobacter</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i> y anaerobios, como <i>Clostridium</i> y <i>Bacteroides</i>.</p>	
<b>MEROPENEM</b>	<p>Tiene actividad similar al imipenem, pero su gran capacidad de penetrar la célula bacteriana le confiere una ligera ventaja dentro de este grupo de antibióticos.</p>	<p>Los carbapenémicos no tienen actividad contra las especies <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> debido a la producción de betalactamasa que hidroliza este grupo de antimicrobianos y a la pérdida o ausencia de porina D-2 de la membrana externa. También tienen poca actividad contra <i>Enterobacter</i> sp. Cuando ciertas cepas son hiperproductoras de betalactamasa cromosómica.</p>

Organización Panamericana de la Salud (2013-2014). Tratamiento de las enfermedades infecciosas. 6 ed. Washington, DC: OPS.

### 3. ESTUDIOS RELACIONADOS

#### 3.2.1 ESTUDIOS INTERNACIONALES

**3.2.1.1** Estados Unidos. Collins, B. (2012). "Efficacy of Ertapenem for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-Blactamase Producing Enterobacteriaceae". El objetivo principal del estudio fue demostrar la efectividad para el tratamiento de bacteremias con ertapenem (Grupo 1) vrs imipenem o meropenem (Grupo 2). Resultado: El grupo que recibió ertapenem en forma empírica, presentó sepsis menos grave y menor mortalidad intrahospitalaria (12%), que los tratados con grupo 2 con una mayor mortalidad intrahospitalaria del 66%.

**3.2.1.2** Taiwan. Yueh, H. (2012). "Imipenem: a potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*". Estudio en el que se demostró que las bombas cumplen un rol cada vez más importante en la resistencia a carbapenémicos.

**3.2.1.3** Estados Unidos. Harris & cols. (2011). "Risk factors for Development of Intestinal Colonization with Imipenem-resistant

*Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit setting”. Se determinó los factores de riesgo de desarrollar *Pseudomonas aureginosa* multi-resistente (PAMR) intestinal, Resultado: La mayor asociación de presencia de PAMR es el uso previo de imipenem.

**3.2.1.4** Estados Unidos. Nicolau, D. & cols. (2012). “Carbapenem stewardship. Does ertapenem effect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence”. Estudio del uso adecuado de carbapenémicos (imipenem y meropenem) además se evalúa el uso de ertapenem en el aumento de la presencia de PAMR; Resultado: No hay evidencia que ertapenem vaya a aumentar la prevalencia de PAMR.

## 3.2.2

## ESTUDIOS NACIONALES

**3.2.2.1** Arévalo, G. (2014). “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”. El estudio concluyó que el amplio uso de carbapenémicos 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. También identificó la ausencia de protocolos hospitalarios para el tratamiento de infecciones con carbapenémicos.

**3.2.2.2** Joachin, O. A. (2006). “Estudio de prescripción – indicación de antimicrobianos en el Hospital Nacional de Mazatenango”. El estudio evaluó la utilización adecuada de antimicrobianos según la literatura farmacológica. Los resultados muestran que el 41% de los tratamientos administrados cumple con la literatura farmacológica; el 18% de los tratamientos fue dudoso y el otro

41% no cumple con los requerimientos de un tratamiento antimicrobiano correcto.

**3.5.4.3** Carranza, B. L. D. (2005). "Evaluación de la indicación – prescripción de antimicrobianos de uso reciente en la terapéutica de un hospital privado". Dicho estudio valora el tratamiento o uso profiláctico de los antimicrobianos, así como también en la contribución del uso racional de ertapenem, meropenem, teicoplanina, azitromicina, levofloxacina y moxifloxacina en pacientes hospitalizados en función de datos demográficos, indicación, dosis, seguridad e información de cada antimicrobiano. Los resultados muestran que los antimicrobianos se utilizan en su mayoría como profilaxis.

**3.5.4.4.** Marín, N. (2006). "Prescripción en los Centros de Salud del Área de Salud de El Progreso". Este estudio concluyó que el personal médico tiene una mejor adherencia a las normas de atención del MSPAS, por lo que hace un uso adecuado de los medicamentos que son prescritos.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 General:

4.1.1 Determinar las pautas de prescripción de los medicamentos carbapenémicos en pacientes internados en los servicios de Medicina Interna y Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt de Guatemala.

### 4.2 Específicos:

4.2.1 Revisar las indicaciones y posología de los carbapenémicos prescritos, valorando si están o no justificadas de acuerdo a la literatura de referencia.

4.2.2 Determinar si ha sido indicado antibiograma y conocer si el resultado indica la sensibilidad a los carbapenémicos.

4.2.3 Proponer estrategias tendientes a garantizar el uso racional y adecuado de los carbapenémicos en función de los resultados del estudio.

Estos objetivos han sido definidos en base al Estudio de Utilización de Carbapenémicos en Hospitales de la Región de Centroamérica y República Dominicana, 2011 (ver anexo 4).

## 5. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala se hace importante este estudio, el cual surge como consecuencia de la discusión que se realizó durante el taller de “Uso Racional y Estudios de Utilización de Medicamentos” celebrado en el Centro de Formación de la Cooperación Española, en la ciudad de Antigua, Guatemala, del 23 al 27 de mayo del año 2011.

En este taller participaron los representantes de las diversas instituciones, a saber: de la Seguridad Social y la Salud Pública de los países de Centro América y de la República Dominicana, habiendo alcanzado como resultado el protocolo para el “Estudio de Utilización de Carbapenémicos en Hospitales de la Región de Centroamérica y República Dominicana” (ver anexo 4).

Así también, se evaluó como prioridad el uso racional de los antimicrobianos, pues se identificaron problemas similares entre los países en relación al uso de carbapenémicos y se consideró oportuno evaluar la utilización de estos antimicrobianos, dado que:

- i. Se consideran antibióticos de última línea para el abordaje de infecciones severas por bacterias resistentes a otras terapias, representando un elevado costo para las instituciones prestadoras de salud.

- ii. La creciente preocupación de la comunidad científica mundial por el surgimiento de bacterias multirresistentes a otros fármacos.
- iii. El elevado consumo mensual observado en los países de la región.

Los resultados del estudio servirán como insumo para la identificación de problemas relacionados con el uso de estos fármacos en el Hospital Roosevelt de Guatemala, y coadyuvará al planteamiento de estrategias e intervenciones necesarias dirigidas a brindar una atención de calidad que mejore las condiciones de los pacientes.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 UNIVERSO**

Pacientes internados en los servicios de Medicina Interna e Intensivos del Hospital Roosevelt de Guatemala que se encontraban bajo terapia antimicrobiana con carbapenémicos.

### **6.2 MUESTRA**

Todos los pacientes hospitalizados en las Medicinas internas de hombres y mujeres y en los servicios de cuidados intensivos, que se encontraban bajo terapia con carbapenémicos en el período de agosto a octubre de 2015.

### **6.3 MEDIOS**

#### **6.3.1 HUMANOS**

**6.3.1.1** Equipo de investigación que fue conformado por las estudiantes Carmen Alejandra López Barrera, Mónica Fabiola Valenzuela Marroquín y Maily Graciela Cordova Audón.

**6.3.1.2** Asesora del estudio, Licda. Juana Mejía de Rodríguez MSC. Asesora Subregional de Medicamentos Esenciales y tecnologías de la OPS-OMS.

**6.3.1.3** Co-asesora Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre MSC  
Coordinadora del Subprograma de Farmacia Hospitalaria.

**6.3.1.4** Co-asesor Dr. Carlos Mejía Villatoro, Jefe del Departamento de  
Medicina Interna, Hospital Roosevelt.

**6.3.1.5** Revisora Licda. María Alejandra Ruíz MSC.

## **6.4 RECURSOS**

### **6.4.1 EQUIPO:**

- I. Tres computadoras personales con paquete de Microsoft Office®.
- II. Teléfonos celulares.
- III. Conexión a Internet Wireless.
- IV. Impresora multifuncional.
- V. Fotocopiadora.

### **6.4.2. MATERIALES:**

- I. Expedientes clínicos de un período de tres meses continuos.
- II. Consumo promedio mensual de carbapenémicos para Guatemala (ver anexo 2).

- III. Instrumento de recolección de datos (ver anexo 3).
- IV. Protocolo para el desarrollo del Estudio de Utilización de Medicamentos tipo prescripción-indicación, coordinado por los países de la región de Centroamérica y República Dominicana (ver anexo 5).
- V. Papelería en general.
- VI. Útiles de oficina.
- VII. Tinta para impresora.

#### **6.4.3 INSTITUCIONALES**

- I. Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- II. Departamento de Farmacia Interna, Hospital Roosevelt, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
- III. Subprograma de Farmacia Hospitalaria, Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad, USAC.
- IV. Organización Panamericana de la Salud OPS-OMS.
- V. Bibliotecas:

- a. Centro de Información de Medicamentos (CEGIMED),  
Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias  
Químicas y Farmacia, USAC.
- b. Centro de Documentación de la Facultad de Ciencias  
Químicas y Farmacia (CEDOF), USAC.
- c. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San  
Carlos de Guatemala.

## **6.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó un estudio de tipo prospectivo y descriptivo.

### **6.5.1 Fase inicial**

Se revisó material bibliográfico y del protocolo para el desarrollo del Estudio de Utilización de Medicamentos tipo prescripción-indicación, coordinado por los países de la región de Centroamérica y República Dominicana (ver anexo 5).

## **6.5.2 Fase de desarrollo**

**6.5.2.1** Se modificó y validó la hoja de recolección de datos para este estudio, la cual plasmó la información necesaria para realizar el análisis correspondiente (ver Anexo 3). La fuente de obtención de datos fue a través de bases de datos, kardex de enfermería y expedientes clínicos del Hospital Roosevelt, Guatemala.

**6.5.2.2** Se realizó la fase experimental del estudio en un período de 12 semanas, a partir de la obtención del aval por las autoridades correspondientes.

**6.5.2.3** Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en los servicios clínicos de los servicios de Medicina Interna e Intensivos del Hospital Roosevelt de Guatemala, que fueron tratados con carbapenémicos y que cumplieron con los criterios de inclusión, durante el período designado.

### **6.5.2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

I. Adultos de ambos sexos mayores de 18 años.

### **6.5.2.5 VARIABLES:**

#### **I. DATOS GENERALES:**

a) Hospital Roosevelt de Guatemala.

- b) Servicios de Cuidados Intensivos y Medicina Interna de hombres y mujeres.

**II. DATOS DEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE:**

- a) Iniciales del nombre y apellidos.
- b) Edad: en años.
- c) Sexo: masculino, femenino.
- d) Peso: en Kilogramos.
- e) Número de Expediente Clínico o Historia Clínica.

III. Diagnóstico de ingreso.

IV. Especialidad del médico prescriptor.

V. Patologías concomitantes.

VI. Antibiograma: resultado y sensibilidad a carbapenémicos.

VII. Diagnóstico que motivó la prescripción.

VIII. Medicamento prescrito según el servicio.

IX. Posología:

- a) Dosis: Expresado en gramos.
- b) Frecuencia: Número de dosis diaria.
- c) Duración del tratamiento: Número de días.

- X. Antibioticoterapia adicional en el período de hospitalización.
- XI. Tratamiento adicional durante el período de hospitalización.
- XII. Fecha de recolección de datos.
- XIII. Código del evaluador.

### **6.5.3 DESARROLLO DEL ESTUDIO**

#### **6.5.3.1 CUESTIONES PRÁCTICAS PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

- I. Aval de las autoridades del Hospital Roosevelt (Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro, Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt).
- II. Socialización del protocolo del estudio en el Hospital Roosevelt de Guatemala.
- III. Gestión del recurso técnico, físico y económico respectivo.
- I.V. Revisión prospectiva de historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

**6.5.3.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS:** Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo.

**6.5.3.3 ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA:**

- I. El análisis de frecuencia se hizo en porcentajes (%) para género y tipo de problema.
- II. El Promedio de edad se calculó por desviación estándar ( $\pm$  d. st.).

**6.5.3.4 PARA LAS VARIABLES DE INTERÉS:**

- I. Cruces de variables entre el tipo de microorganismo que fue aislado (problema infeccioso), antibiograma, perfil de resistencia/susceptibilidad.
- II. Se realizó análisis de frecuencia en porcentajes (%) para datos específicos del uso de carbapenémicos.
- III. Se hizo análisis de frecuencia en porcentajes (%) para la prescripción correcta y otros medicamentos/antibióticos.

**6.5.3.5** Elaboración de informe final de investigación y entrega a autoridades para aprobación.

**6.5.3.6** Aprobación del informe final de investigación, entrega oficial y presentación del mismo a la licenciada MSC Juana Mejía de Rodríguez, Asesora Subregional de Medicamentos Esenciales y tecnologías de la OPS-OMS, como contribución de país para el “Estudio de utilización de carbapenémicos en hospitales de la región de Centroamérica y República Dominicana”.

**6.5.3.7** Socialización del informe final con el doctor Carlos Mejía, Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala para su conocimiento y aplicación.

## 7. RESULTADOS

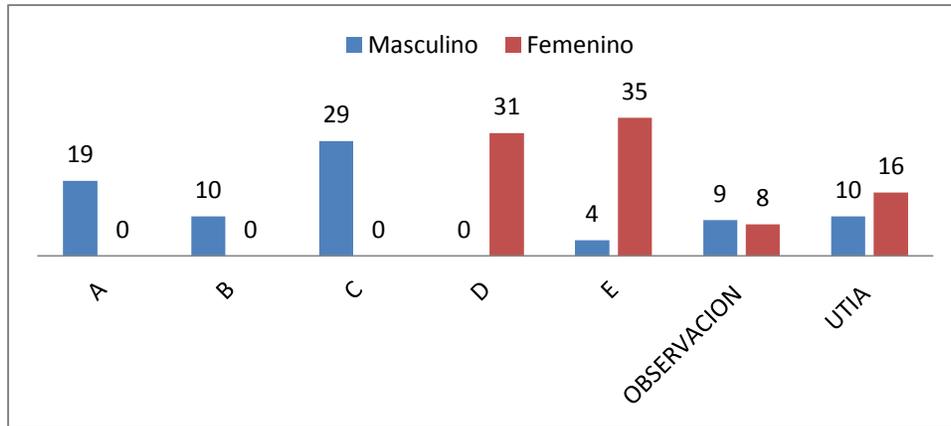
Los resultados que se presentan a continuación incluyen a los pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna A, B, C, D, E, en la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos - UTIA - y el área de observación de cuidados intensivos, durante un período de 12 semanas correspondientes a los meses de agosto a octubre del año 2015. La muestra analizada fue de 171 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y de estos 127 casos se consideran como válidos estadísticamente debido a que contenían la información completa de la indicación y prescripción.

**Tabla No.1:** Descripción de las variables demográficas de los pacientes de cada uno de los servicios con tratamiento de carbapenémicos en el período establecido

VARIABLES	MEDICINAS					SERVICIOS		TOTAL	%
	A	B	C	D	E	OBSERVACION	UTIA		
<b>Sexo</b>									
Masculino	19	10	29	0	4	9	10	81	47
Femenino	0	0	0	31	35	8	16	90	53
<b>Edad promedio por servicio</b>									
Edad promedio	44	59	51	47	50	50	46	50	N/A

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015. \*N/A: No Aplica.

**Gráfica No.1: Descripción de las variables demográficas de los pacientes**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

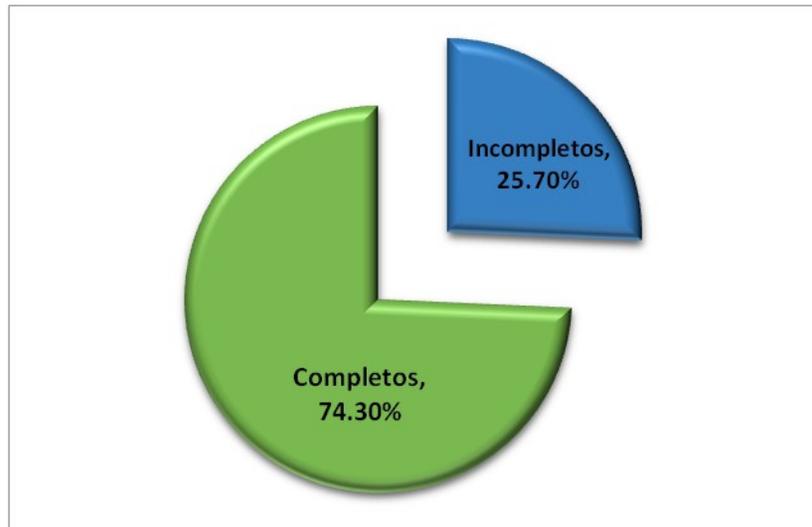
En la tabla y gráfica No.1 se describen las variables demográficas (edad y sexo) de los pacientes incluidos en el estudio. Del total de casos analizados, se observó una muestra relativamente equitativa entre el sexo femenino (53%) y masculino (47%), y una edad promedio de 50 años.

**Tabla No. 2: Resumen de los casos completos e incompletos de la prescripción-indicación de carbapenémicos**

	Casos					
	Completos		Incompletos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Patología Vrs. Carbapenem	127	74.3%	44	25.7%	171	100.0%

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

**Gráfica No.2: Resumen de los casos con información completa e incompleta de la prescripción-indicación de carbapenémicos**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

Como se observa en la tabla y gráfica No. 2, al realizar un cruce de variables entre la prescripción-indicación de carbapenémicos, la mayoría de casos se consideran completos para realizar el estudio, puesto que la información descrita en las historias clínicas fue total y congruente. Sin embargo el 25.7% de los casos analizados se consideran incompletos, debido a historias clínicas que no documentaban toda la información relevante para el análisis de la prescripción de carbapenémicos, por lo que no se consideraron en el análisis de resultados. De este grupo de casos incompletos 12 historias clínicas de pacientes no evidenciaron una patología relacionada directamente con la prescripción de carbapenémicos.

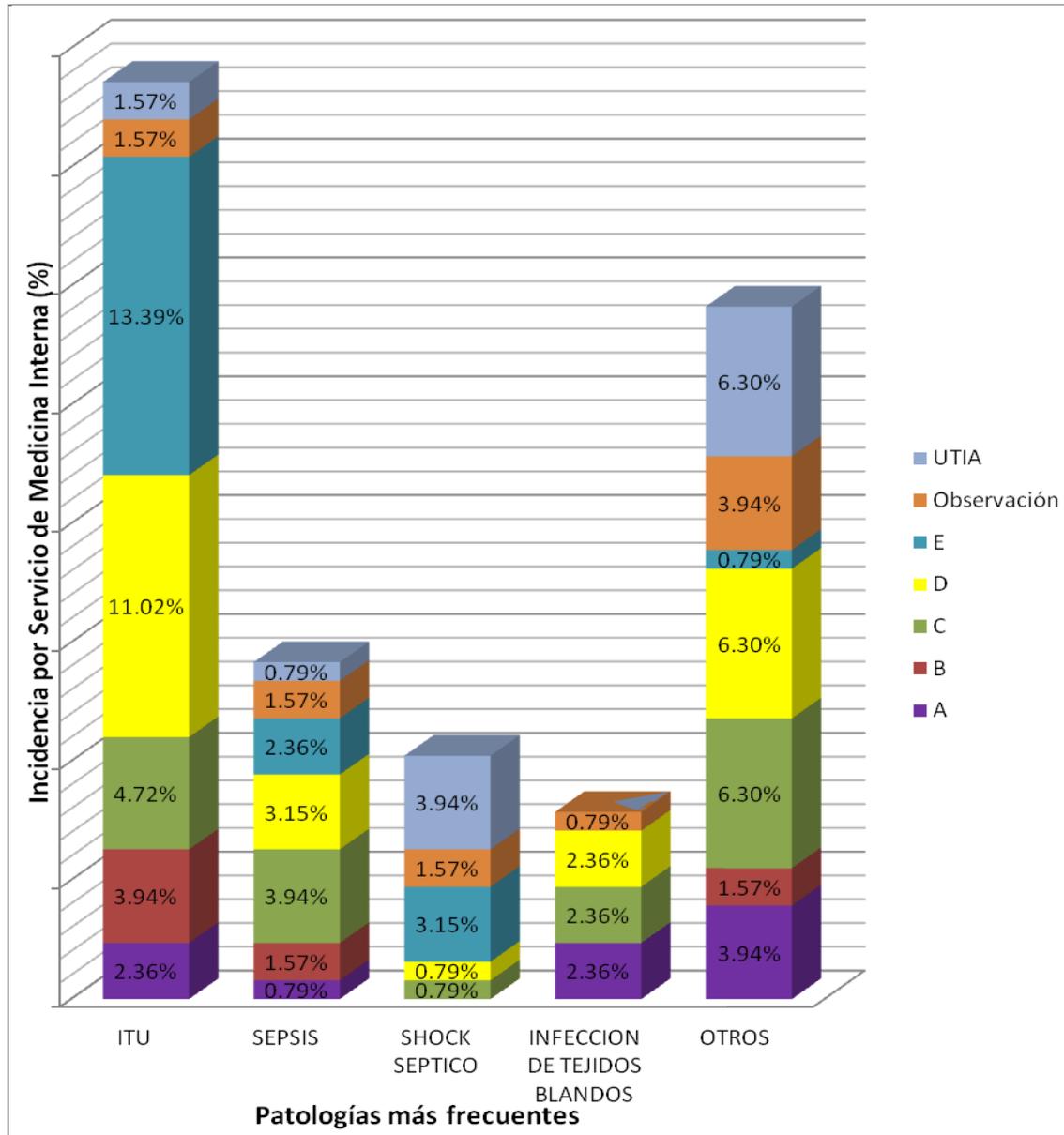
**Tabla No.3: Patologías relacionadas con carbapenémicos de mayor incidencia presentadas por servicios**

CARACTERÍSTICA/PATOLOGÍA	MEDICINAS					SERVICIOS		TOTAL
	A	B	C	D	E	Observación	UTIA	
ITU	3	5	6	14	17	2	2	49
SEPSIS	1	2	5	4	3	2	1	18
SHOCK SEPTICO	0	0	1	1	4	2	5	13
INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS	3	0	3	3	0	1	0	10
OTROS	5	2	8	8	1	5	8	37

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

Se observó un total de 127 pacientes con patologías relacionadas al uso de carbapenémicos, en la Tabla No.3 solo se describen las cuatro más frecuentes, siendo la de mayor incidencia la infección del tracto urinario - ITU – reportando un número de 49 casos (Ver gráfica 3). Para ampliar información acerca de estadística descriptiva ver tabla No.1 del anexo No.1.

**Gráfica No. 3: Patologías relacionadas con carbapenémicos de mayor incidencia presentadas por servicios**



\*ITU: Infecciones del tracto urinario

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

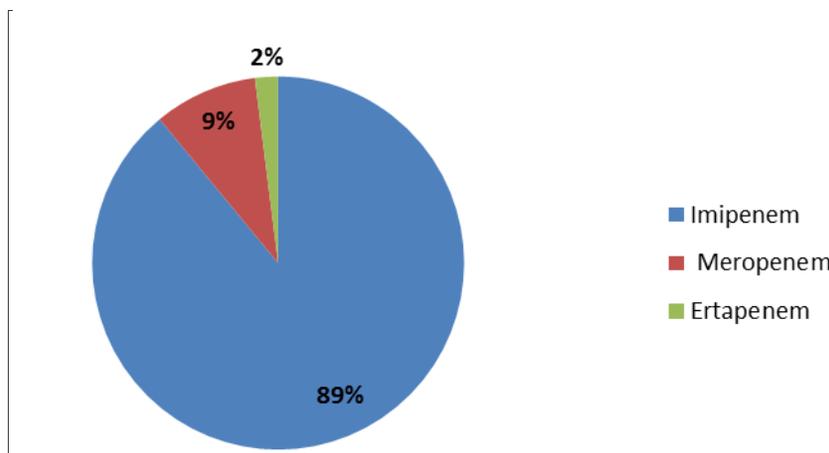
**Tabla No.4: Frecuencia y porcentaje de la prescripción de carbapenémicos en los Servicios de Cuidados Intensivo y Medicina Interna**

CARBÁPENEMICO	MEDICINAS					SERVICIOS		TOTAL	%
	A	B	C	D	E	OBSERVACION	UTIA		
Imipenem	19	10	27	28	31	15	23	153	89
Meropenem	1	0	3	3	3	2	3	15	9
Ertapenem	0	0	1	1	1	0	0	3	2
<b>Total</b>	20	10	31	31	26	27	26	171	100

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

El imipenem constituye el carbapenémico con mayor prescripción en todos los servicios estudiados presentando un 89%, con una diferencia considerable a este, le sigue el meropenem con un 9%, y el ertapenem representa únicamente un 2% (Ver tabla y gráfica No.4).

**Gráfica No.4: Porcentaje de la prescripción de carbapenémicos en los servicios de intensivo y medicina interna**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

**Tabla No.5: Resumen sobre la contingencia de prescripción-indicación de carbapenémicos**

CLASIFICACIÓN CIE 10	PATOLOGÍA	Carbapenémico			Total
		# de casos Imipenem	# de casos Meropenem	# de casos Ertapenem	
A	Shock séptico	12	1	0	13
A	Sepsis	17	0	1	18
A	SDA*	2	0	0	2
A	Meningitis Nosocomial	3	0	0	3
A	Infección área quirúrgica	2	0	0	2
A	Infección tejidos blandos	10	0	0	10
A	Bacteremia	1	0	0	1
A	Leptospirosis	0	1	0	1
A	Bacteriuria	0	1	0	1
B	Infección endovascular	1	0	0	1
D	Bicitopenia	1	0	0	1
G	Sx Guillain Barré	1	0	0	1
J	NASS*	7	0	0	7
J	NAC*	1	0	0	1
J	Insuficiencia respiratoria	1	0	0	1
J	neumonitis intersticial hemorrágica	1	0	0	1
J	Neumocistis	1	0	0	1
J	Neumonía aspirativa	1	0	0	1

J	Neumonía complicada	1	0	0	1
J	Traqueítis	1	0	0	1
K	Absceso intrabdominal	3	0	0	3
K	Peritonitis	1	1	0	2
K	Colecistitis	1	0	0	1
K	Esofagitis	1	0	0	1
K	Pancreatitis aguda	0	1	0	1
N	Falla renal aguda	1	0	0	1
N	ITU*	44	2	3	49
R	Sx Febril	1	0	0	1
TOTAL		116	7	4	127

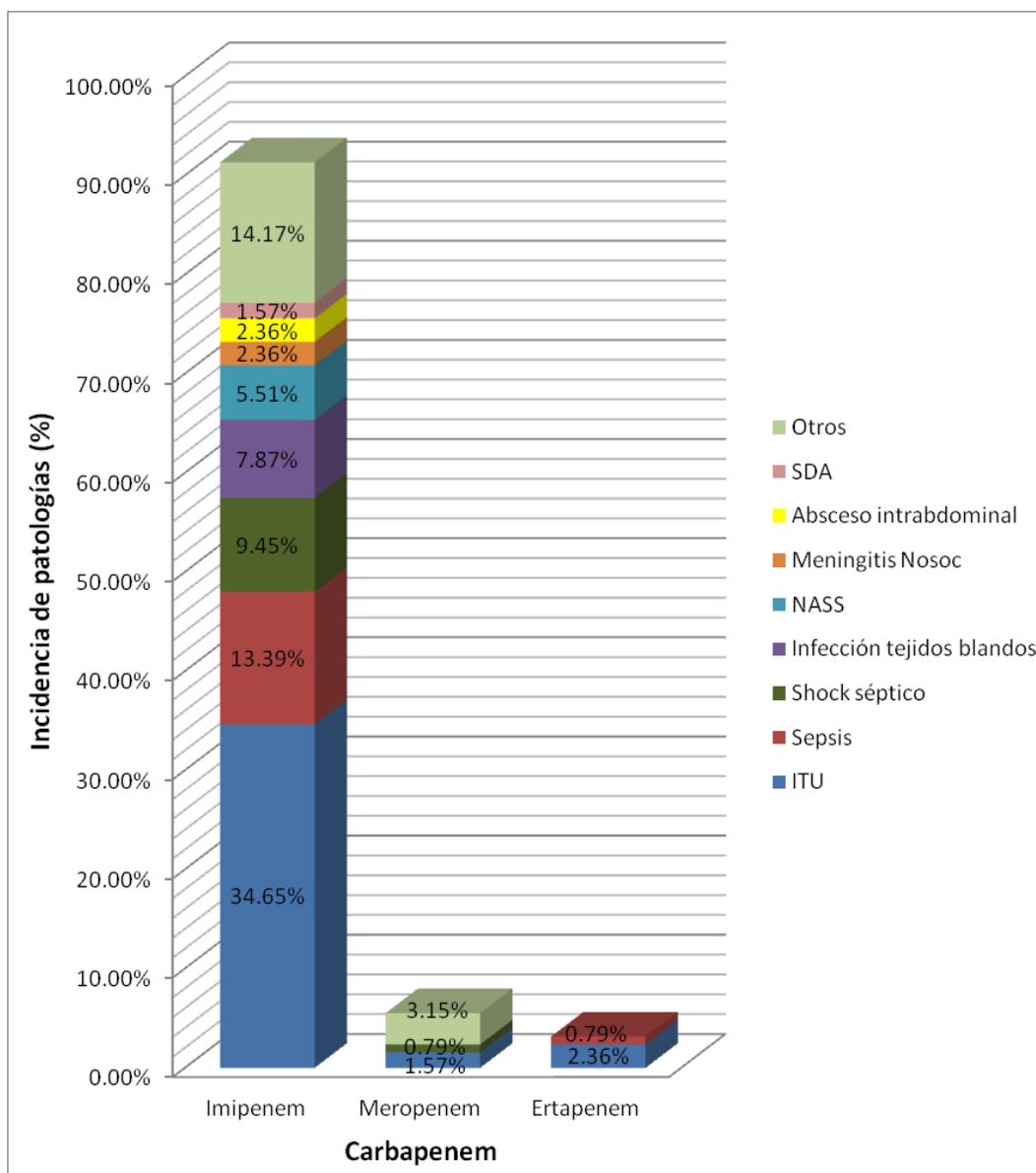
**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

\* SDA: Síndrome diarreico agudo; NASS: Neumonía asociada al ámbito hospitalario; NAC: Neumonía asociada a la comunidad; ITU: Infección del tracto urinario.

**Nota:** A: Enfermedades infecciosas y parasitarias; C: Tumores; D: Enfermedades de la sangre; E: Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas F: Trastornos mentales y de comportamiento; G: Enfermedades del sistema nervioso; H: Enfermedades del ojo y oído I: Enfermedades del sistema circulatorio; J: Sistema respiratorio K: Sistema Digestivo; L: Enferdades de la piel y tejido subcutáneo; M: Enfermedades del sistema osteomuscular; N: Enfermedades del sistema genitourinario; O: Embarazo, parto y puerperio; P: Ciertas afecciones originadas en el período perinatal; Q: Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas R: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos de laboratorio; S: Traumatismos, envenenamiento y algunas otras consecuencias externas; V: Causas externas de morbilidad y mortalidad; Z: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud.

El antibiótico de mayor prescripción fue imipenem para todas las patologías tratadas y la infección más frecuente fue la infección del tracto urinario, seguida por sepsis y shock séptico. En las patologías en las que no se observó el uso de este medicamento fue pancreatitis aguda, leptospirosis y bacteriuria, para estos casos el carbapenémico utilizado fue meropenem.

**Gráfica No.5: Resumen sobre la contingencia de prescripción-indicación de carbapenémicos**



\*ITU: Infecciones del tracto urinario \*NASS: Neumonía adquirida en servicio de salud

**Tabla No. 6: Resumen de contingencia: bacteria-patología-carbapenem**

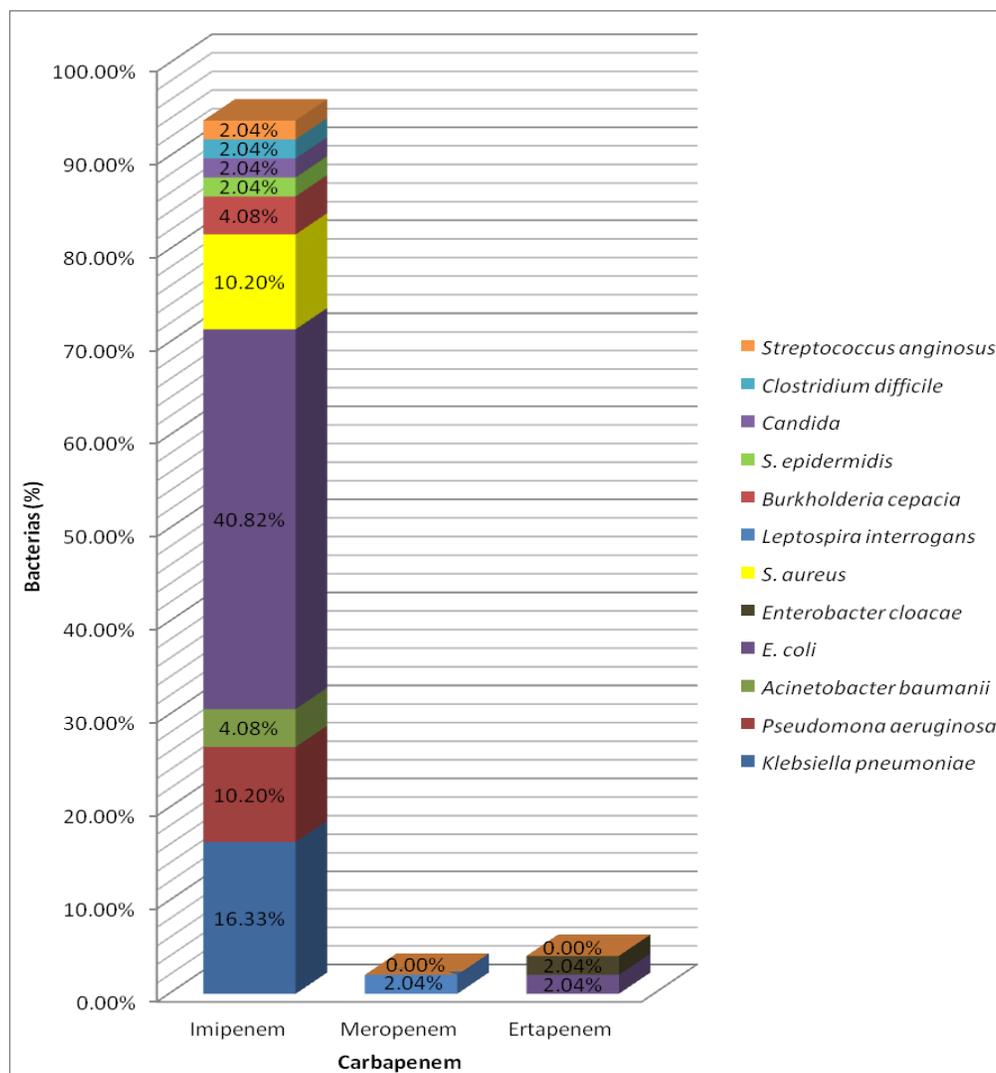
Bacteria / Número de casos			CARBAPENEM			Total
			Imipenem	Meropenem	Ertapenem	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Patología	Shock séptico	1			1
		Sepsis	2			2
		ITU	4			4
		Infección Endovascular	1			1
	<b>Total</b>	<b>8</b>			<b>8</b>	
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Patología	ITU	2			2
		SDA	1			1
		NASS	1			1
		Infección tejidos blandos	1			1
	<b>Total</b>	<b>5</b>			<b>5</b>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Patología	Sepsis	1			1
		Síndrome Febril	1			1
	<b>Total</b>	<b>2</b>			<b>2</b>	
<i>Escherichia coli</i>	Patología	Shock séptico	2		0	2
		Sepsis	4		0	4
		ITU	12		1	13
		Absceso intrabdominal	1		0	1
		Infección tejidos blandos	1		0	1
	<b>Total</b>	<b>20</b>		<b>1</b>	<b>21</b>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	Patología	Sepsis			1	1
	<b>Total</b>			<b>1</b>	<b>1</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Patología	NASS	1			1
		Infección tejidos blandos	3			3
		Falla renal aguda	1			1

	<b>Total</b>		<b>5</b>			<b>5</b>
<i>Leptospira interrogans</i>	<b>Patología</b>	Leptospirosis		1		1
	<b>Total</b>			<b>1</b>		<b>1</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>	Patología	ITU	2			2
	<b>Total</b>		<b>2</b>			<b>2</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Patología	Shock séptico	1			1
	<b>Total</b>		<b>1</b>			<b>1</b>
<i>Candida spp.</i>	Patología	Esofagitis	1			1
	<b>Total</b>		<b>1</b>			<b>1</b>
<i>Clostridium difficile</i>	Patología	SDA	1			1
	<b>Total</b>		<b>1</b>			<b>1</b>
<i>Streptococcus anginosus</i>	Patología	ITU	1			1
	<b>Total</b>		<b>1</b>			<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>Patología</b>	<b>Shock séptico</b>	4	0	0	4
		<b>Sepsis</b>	7	0	1	8
		<b>ITU</b>	21	0	1	22
		<b>SDA</b>	2	0	0	2
		<b>NASS</b>	2	0	0	2
		<b>Absceso Intrabdominal</b>	1	0	0	1
		<b>Infección Endovascular</b>	1	0	0	1
		<b>Síndrome Febril</b>	1	0	0	1
		<b>Infección Tejidos Blandos</b>	5	0	0	5
		<b>Leptospirosis</b>	0	1	0	1
		<b>Esofagitis</b>	1	0	0	1
		<b>Falla renal aguda</b>	1	0	0	1
		<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>49</b>

\*ITU: Infección en el tracto urinario. \*SDA: Síndrome Diarreico Agudo. \*NASS: Neumonía Adquirida en Servicios de Salud

En la tabla y gráfica No.6 se describe en detalle el carbapenémico que fue prescrito en relación al tipo de bacteria que desencadenó la infección y el número de casos reportados para cada una de las patologías. Como se puede observar, la bacteria *Escherichia coli* fue la que más procesos infecciosos reportó con un total de 20 casos tratados con imipenem.

**Gráfica No.6: Contingencia de prescripción-bacteria**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

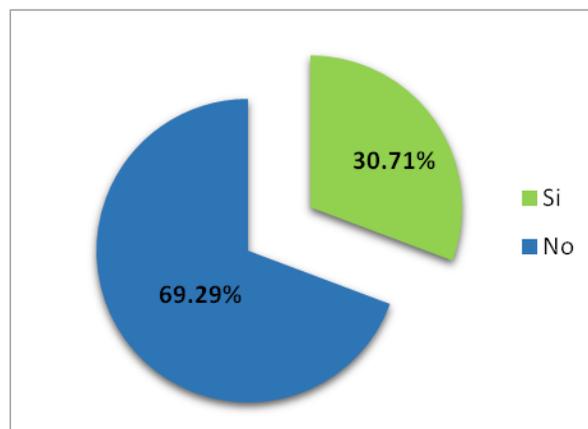
**Tabla No.7: Resumen de procesamiento de variables carbapenémicos –  
antibiograma**

	HISTORIAS CLÍNICAS CON ANTIBIOGRAMA		HISTORIAS CLÍNICAS SIN ANTIBIOGRAMA		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
<b>Carbapenem Vrs. Antibiograma</b>	39	30.71%	88	69.29%	127	100.0%

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

En la tabla y gráfica No.7, se observa que solo el 30.71% de las historias clínicas analizadas, contenían información de la presencia de antibiogramas realizados en los pacientes, el 69.29% un porcentaje muy representativo no contaba con dicha prueba indispensable para determinar la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos.

**Gráfica No.7: Porcentaje de pacientes indicados con carbapenémicos que evidencian antibiograma**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

**Tabla No.8: Tabla de contingencia carbapenémico – antibiograma**

CARBAPENEM	ANTIBIOGRAMA		TOTAL
	EFFECTIVO	RESISTENTE	
Imipenem	34	3	37
Ertapenem	2	0	2
<b>Total</b>	36	3	39

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

El imipenem fue el carbapenémico de mayor prescripción, es por ello que se analizó en la mayoría de antibiogramas y consecuentemente su frecuencia es la más alta (Ver anexo 1: tabla No.2). Por otro lado, no se incluyen datos de meropenem, porque no se evidencio ningún antibiograma para este antimicrobiano.

**Tabla No.9: Frecuencia de bacterias resistentes a carbapenémicos**

Bacteria Resistente	A	B	C	D	E	Observación	UTIA	Total
<i>E. cloacae + A. baumannii</i>	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	0	0	0	1	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Total</b>								3

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

De los tres pacientes con resistencia a imipenem las bacterias resistentes fueron *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; observadas en los servicios de medicina interna A, D y unidad de terapia intensiva de adultos.

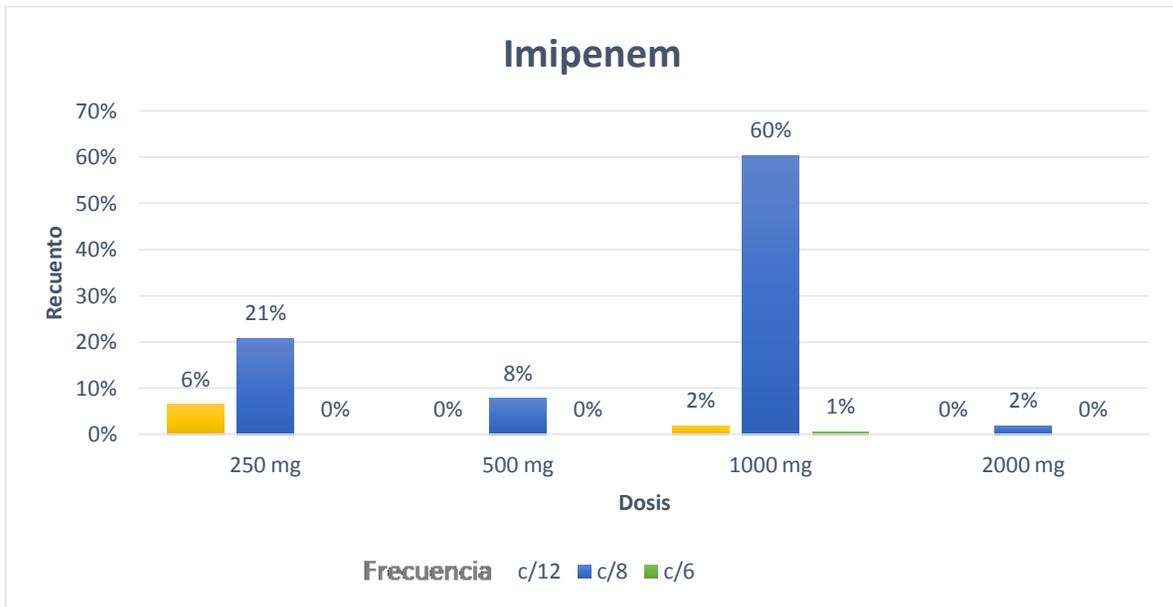
**Tabla No.10: Tabla de resumen: Dosis-frecuencia de carbapenémicos**

Carbapenémico			Frecuencia				Total
			c/24	c/12	c/8	c/6	
Imipenem	Dosis	250 mg	0	10	32	0	42
		500 mg	0	0	12	0	12
		1000 mg	0	3	93	1	97
		2000 mg	0	0	3	0	3
	<b>Total</b>		0	13	140	1	154
Meropenem	Dosis	250 mg	0	0	1	0	1
		500 mg	0	0	1	0	1
		1000 mg	0	1	10	0	11
	<b>Total</b>		0	1	12	0	13
Ertapenem	Dosis	500 mg	1	0	0	0	1
		1000 mg	3	0	0	0	3
	<b>Total</b>		4				4
Total	Dosis	250 mg	0	10	33	0	43
		500 mg	1	0	13	0	14
		1000 mg	3	4	103	1	111
		2000 mg	0	0	3	0	3
	<b>Total</b>		4	14	152	1	171

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

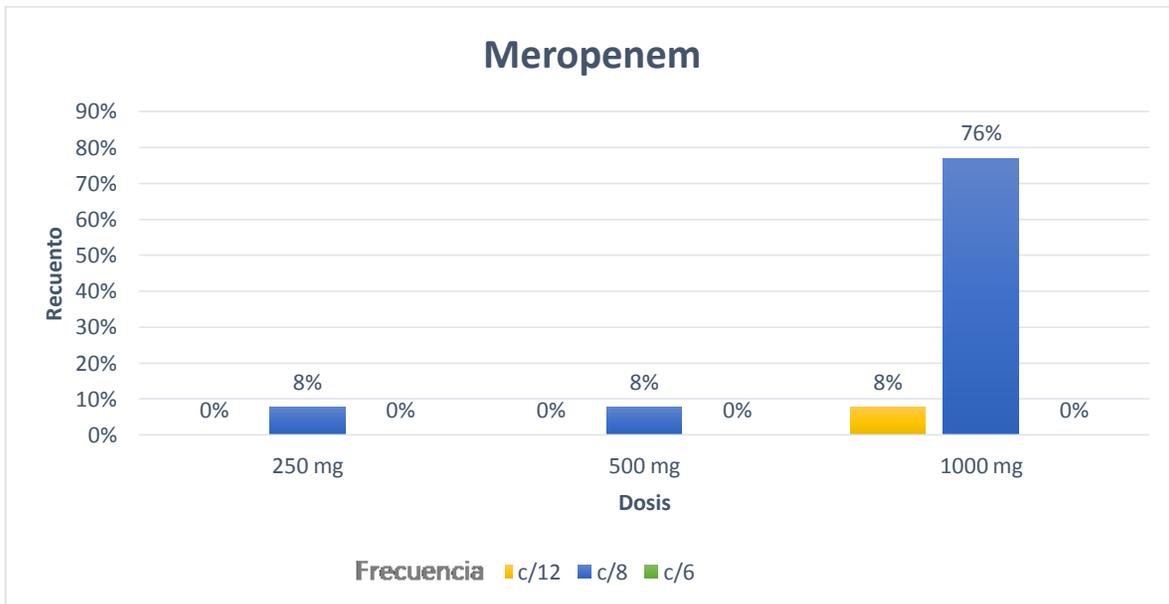
De los carbapenémicos estudiados, el mayor utilizado fue el imipenem, la dosis de mayor prescripción en el uso de imipenem y meropenem fue de 1000 mg cada 8 horas, en el ertapenem fue de 1000 mg cada 24 horas (Ver tabla No.9. y gráficas No. 8, 9 y 10).

**Gráfica No. 8: Dosis versus frecuencia de imipenem**



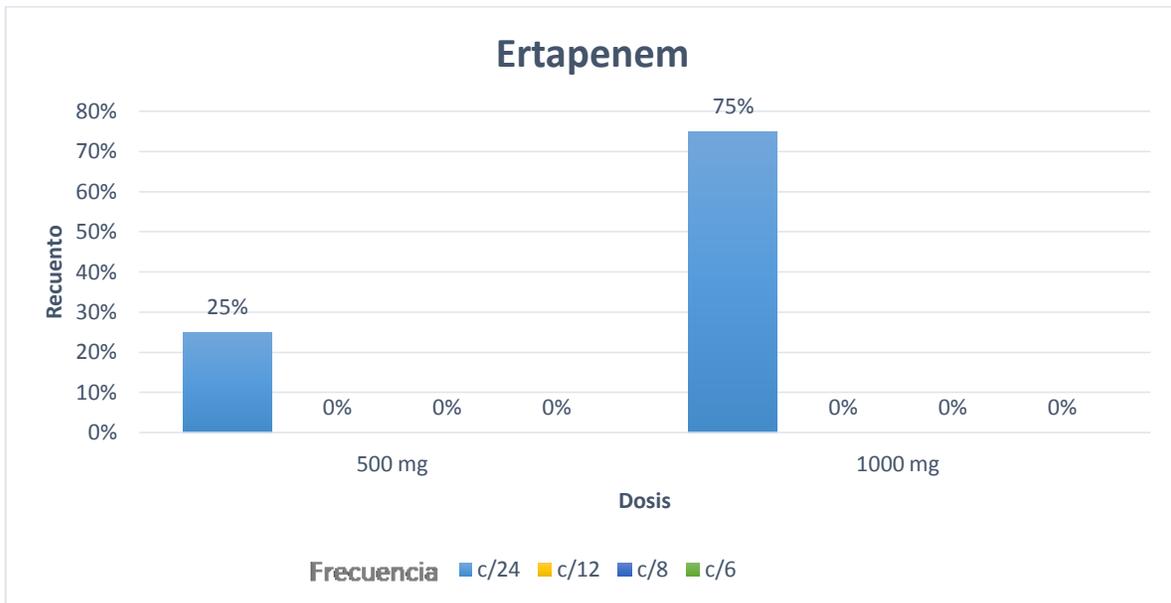
**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

**Gráfica No. 9: Dosis versus frecuencia de meropenem**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

**Gráfica No. 10: Dosis versus frecuencia de ertapenem**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

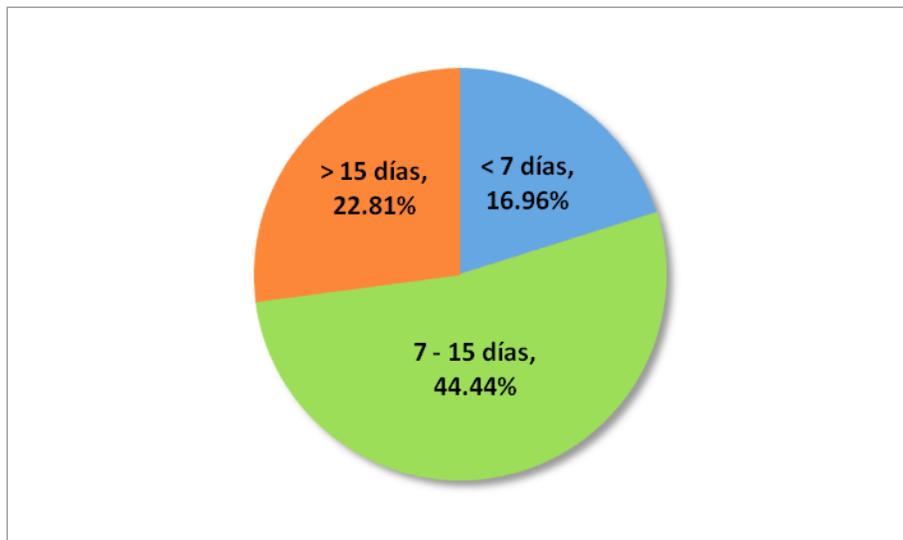
**Tabla No.11: Duración del tratamiento con carbapenémicos**

Duración del tratamiento									
Tiempo / casos por servicio	MEDICINAS					Observación	UTIA	TOTAL	PORCENTAJE (%)
	A	B	C	D	E				
Menor al tiempo (< 7 días)	3	1	3	4	11	3	4	29	16.96
A tiempo (7 a 15 días)	8	6	13	9	15	10	15	76	44.44
Fuera de tiempo (> 15 días)	5	0	11	11	7	0	5	39	22.81
No refiere	3	3	3	6	6	4	2	27	15.79
<b>Total de casos</b>	<b>19</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>39</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>171</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015.

La prescripción ideal de carbapenémicos es de 7 a 15 días según la literatura, comprendiendo un 44.44% de los casos analizados, los casos considerados como -No refiere- se deben a la pérdida de la historia clínica durante un traslado, falta de documentación de la terapéutica del paciente, tratamientos con dosis únicas, egreso contraindicado y fallecimiento. (Ver gráfica No. 11).

**Gráfica No. 11: Duración del tratamiento con carbapenémicos**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

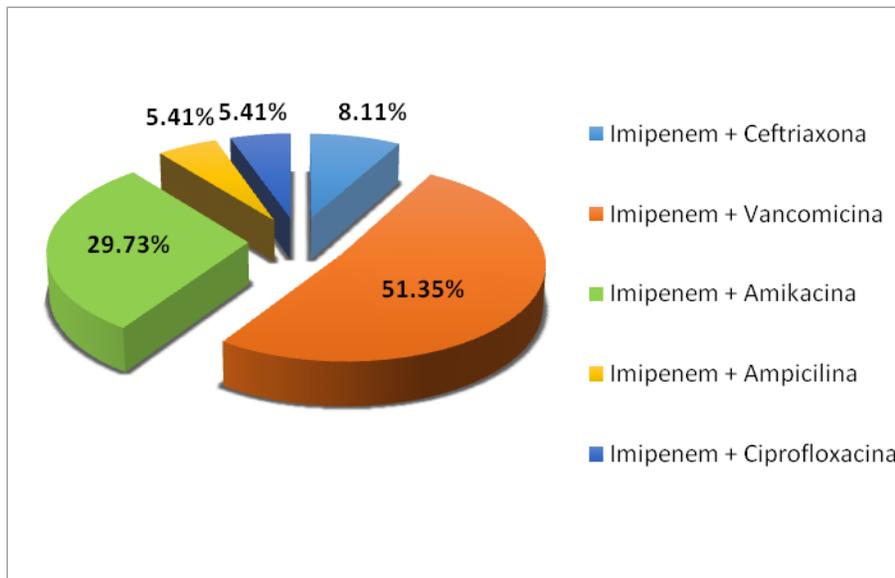
**Tabla No.12: Combinaciones de antibióticos por servicio**

Combinaciones / Servicio	A	B	C	D	E	OBSERVACION	UTIA	Total	%
Imipenem + Ceftriaxona	1	0	0	1	1	0	0	3	8.11
Imipenem + Vancomicina	4	0	5	3	3	0	4	19	51.35
Imipenem + Amikacina	1	2	0	3	4	0	1	11	29.73
Imipenem + Ampicilina	0	0	1	0	1	0	0	2	5.41
Imipenem + Ciprofloxacina	0	0	1	1	0	0	0	2	5.41
<b>Total de combinaciones</b>								<b>37</b>	<b>100.00%</b>

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

Un total 29.13% de pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con carbapenémicos en combinación con otros antibióticos. Las combinaciones utilizadas se describen a continuación en la gráfica No.12.

**Gráfica No.12: Combinaciones de antibióticos por servicio**



**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

El mayor porcentaje de las combinaciones terapéuticas de un carbapenémico con otro antibiótico corresponden a imipenem con vancomicina. Por otro lado, los porcentajes menores fueron para la combinación de imipenem con ciprofloxacina e imipenem con ampicilina.

**Tabla No.13: Co-morbilidades y condiciones especiales, de los pacientes que requirieron tratamiento con carbapenémicos**

Patología / Co-morbilidades y Condiciones especiales	MEDICINAS					SERVICIOS		Total	%
	A	B	C	D	E	OBSERV	UTIA		
<i>Diabetes Mellitus</i>	4	3	10	11	17	2	3	50	29.2
IRC	3	1	9	4	4	0	2	23	13.5
VIH	0	0	1	3	0	0	0	4	2.3
Leucemia Aguda	5	0	1	0	3	0	2	11	6.4
Leucemia Crónica	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumor sólido	5	0	1	1	3	0	3	13	7.6
LES	0	0	1	0	0	0	0	1	0.6
Enfermedad Autoinmune	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uso de Esteroides	2	0	1	0	2	0	2	7	4.1
Uso de Quimioterapia	7	0	1	0	3	0	18	29	16.9
>65 años - <85 años	1	4	2	4	8	2	3	24	14.0
> 85 años	0	0	0	0	1	1	1	3	1.8
EPOC Severo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IMC < 18	1	0	0	0	0	0	0	1	0.7
IMC > 30	0	4	1	0	0	0	0	5	2.9
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>12</b>	<b>28</b>	<b>23</b>	<b>41</b>	<b>5</b>	<b>34</b>	<b>171</b>	<b>100</b>

\*IRC: Insuficiencia Renal Crónica \*VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida \*EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica \*IMC: Índice de Masa Corporal \*OBSERV: Observación

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

La diabetes mellitus es la patología concomitante a un proceso infeccioso donde se prescribió un carbapenémico en mayor frecuencia con un 29.2%, seguido por pacientes con condiciones especiales como quimioterapia, pacientes geriátricos entre 65 a 85 años, y pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– además de pacientes con IMC > 30.

## 8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para efectos del presente estudio se analizó la calidad de la prescripción-indicación de carbapenémicos en el Hospital Roosevelt de Guatemala, en un período de tres meses, según los criterios de inclusión establecidos. Se hizo el seguimiento de una cohorte de pacientes, con la detección en tiempo real de todas las prescripciones de la familia de medicamentos de los antibióticos mencionados.

La descripción de las variables demográficas de la muestra es presentada en la tabla No.1, observando equidad entre el sexo femenino y masculino, con un leve predominio del sexo femenino que no representa una diferencia significativa; la edad promedio fue de 50 años para el total de la muestra con una desviación estándar de 17.14.

171 pacientes cumplían los criterios de inclusión, de estos se analizó un total de 127 casos que tenían toda la información completa en las historias clínicas, lo cual permitió recabar la evidencia suficiente para el análisis. Sin embargo, en 44 historias clínicas no fue posible completar el estudio debido a que algunos pacientes fueron trasladados a otras unidades clínicas, fallecieron o tuvieron egresos contraindicados.

Cabe mencionar que dentro de este grupo de casos incompletos, se observó que 12 historias clínicas no documentaban una patología relacionada a la prescripción de carbapenémicos, por lo que no se evidenciaron datos de microorganismos patógenos o condiciones de salud que ameritara el uso de un antibiótico de tercera generación (ver tabla no.2). Como norma del hospital, el médico infectólogo es el único que puede prescribir un antibiótico carbapenémico, quien realiza rondas diariamente para dar seguimiento a este tipo de pacientes, y cuya autorización es requerida para la distribución de estos medicamentos en el hospital. Debido a esto se cree que más que un error de indicación-prescripción, hay una falta de documentación que evidencie la información completa.

De todas las patologías presentadas por los pacientes incluidos en el estudio, las que se posicionaron en los primeros lugares de incidencia se encuentran representadas en la gráfica y tabla No. 3, siendo las patologías más frecuentes las infecciones del tracto urinario, seguido de sepsis, shock séptico e infecciones en tejidos blandos.

La gráfica No. 4 describe el porcentaje de la prescripción de cada uno de los carbapenémicos evaluados, evidenciando al imipenem como el carbapenémico más prescrito con un 89% de utilización a diferencia del 9% y 2% , del meropenem y ertapenem respectivamente; en el listado básico de medicamentos del Hospital

Roosevelt se cuenta con tres medicamentos pertenecientes a la familia de los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), los cuales comparten mecanismo de acción, con diferencias en efectividad y resistencia, es allí donde se centró el análisis del presente estudio, pues la diferencia en porcentaje de prescripción es notable.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2011, para la región de Centroamérica y República Dominicana el carbapenémico con mayor consumo promedio mensual es imipenem (ver anexo 5), lo cual coincide con los resultados obtenidos. Al hacer la consulta con el personal de farmacia interna, se indicó que existen protocolos por patologías en donde se establece al imipenem como carbapenémico de elección para pacientes adultos, tomando en cuenta la relación de costo y beneficio. El uso de meropenem se prefiere para los pacientes pediátricos para evitar casos de convulsiones por imipenem; y el ertapenem por ser el más innovador de esta familia de antibióticos y de mayor costo, se limita únicamente a pacientes con los que se han agotado las alternativas de prescripción de otros antibacterianos.

Las tablas no. 5 y 6 brindan información sobre la terapéutica habitual, es decir, cómo se utilizaron los medicamentos fuera de condiciones controladas, se detalla el panorama global del uso de los carbapenémicos en relación a las diferentes

patologías manifestadas y para los diferentes casos de aparición de ciertas bacterias.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) encabezan la lista de patologías en la que se prescribió algún carbapenémico (ver tabla No. 5), dichas infecciones tienen una variedad de agente causal (ver tabla No. 6), *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia* y *Streptococcus anginosus*.

Como se observa en la gráfica No.5 la mayoría de infecciones del tracto urinario se trataron con imipenem y se observó una tendencia de correcta prescripción dado que las bacterias para las cuales se utilizó coinciden con su espectro de acción, a excepción de dos casos tratados con imipenem para *Burkholderia cepacia*, especie intrínsecamente resistente a la familia de carbapenémicos por producción de betalactamasas y pérdida o ausencia de porina D-2 de la membrana externa (ver cuadro de resumen 2.5.6 y anexo No.6), OPS, 2014.

Meropenem se prescribió en un 9% de los casos evaluados, para las patologías de shock séptico, leptospirosis, bacteriuria, peritonitis, pancreatitis aguda e ITU (ver tabla no.5), la prescripción se considera adecuada pues coincide con la literatura (ver anexo 6). En la tabla No.6 se muestra que se utilizó en un caso de leptospirosis por *Leptospira interrogans*; la prescripción se considera correcta puesto que este medicamento tiene una gran capacidad para penetrar en la célula

bacteriana, confiriéndole una ligera ventaja dentro del grupo de carbapenémicos (OPS, 2014). Además según la guía de agentes antimicrobianos, Berger (2017), el meropenem tiene actividad antimicrobiana contra esta bacteria gram negativa aerobia.

Ertapenem se utilizó únicamente para el 2% de los casos, y también se observó una correcta prescripción puesto que éste no tiene actividad contra enterococos ni contra *Pseudomona aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*, (ver cuadro de resumen 2.5.6, OPS, 2014) y como se observa en la gráfica 6, su uso se limitó a casos específicos de *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli* los cuales son microorganismos anaerobios contra los cuales tiene buena actividad.

Es necesario evidenciar a través de un antibiograma la sensibilidad de la bacteria causante de la patología al antibiótico prescrito, para garantizar el buen uso de carbapenémicos. Un dato que cabe resaltar es que de 127 papeletas, en 88 casos la prescripción de carbapenémicos se quedó como un tratamiento empírico (ver tabla No.7). La causa por la que no se utilizó antibiograma al momento de tratar una infección puede ser variada, y esto depende únicamente del criterio del médico al evaluar específicamente el cuadro clínico de cada paciente, sin embargo medir la sensibilidad de un microorganismo ante un antibiótico, es la mejor práctica para evitar la creciente resistencia antibiótica.

La utilización temprana y empírica de un carbapenémico en el tratamiento donde se sospecha de un patógeno multirresistente es una pauta de prescripción aprobada, aplicada en el Hospital Roosevelt según el estudio realizado por Gordillo, Mejía, Cortés y Matheu en el 2011.

Según la tabla no. 8 de resultados, se puede observar tres historias clínicas de pacientes con mal pronóstico, resistentes a carbapenémicos y otros antibióticos.

Las bacterias patógenas que se detectaron fueron *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Uno de los pacientes mencionados, presentó resistencia a *Enterobacter cloacae* y *Acinetobacter baumannii* según antibiograma.

En el caso de *Enterobacter cloacae* resistente a imipenem, según Suárez, Kattán, Guzmán y Villegas (2006), la resistencia se debe a que esta bacteria gram negativa posee el gen *ampC* en los cromosomas. Las betalactamasas tipo *ampC* presentan baja afinidad a los carbapenémicos; sin embargo, cuando la enzima se produce en exceso y la bacteria cierra porinas, la baja cantidad del antibiótico presente en el espacio periplasmático permite que la enzima hidrolice al antibiótico y se registre resistencia a estos antimicrobianos.

En el Hospital Roosevelt de Guatemala existen estudios de resistencia antimicrobiana señalando a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa*,

entre los microorganismos que ocupan los primeros lugares de resistencia, lo cual coincide con los resultados de la tabla no. 9 donde se evidenció que *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron resistentes a imipenem en dos pacientes.

También se observaron casos de infecciones por *Acinetobacter baumannii*, considerado un importante patógeno multirresistente, en las unidades de cuidados intensivos, donde se han detectado carbapenemasas tipo metalobetalactamasas como mecanismo de resistencia a imipenem y meropenem (Cortés, Juárez, Gordillo, 2014, 60-68), esta bacteria es la causante de sepsis y síndrome febril. Por lo que se recomienda reforzar el uso de los antibiogramas para estar vigilando la resistencia de esta bacteria en el hospital.

Un hallazgo adicional fue que *Staphylococcus aureus* presentó resistencia a imipenem, lo cual es posible según el autor Sibaja (2012), quien menciona que la resistencia ocurre cuando existe una pobre afinidad de unión de los carbapenémicos a algunas proteínas de enlace de la penicilina (PFP 1, 2 y 4) presentes en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

En la tabla no.10 se describe la posología de los carbapenémicos, ninguno de estos sobrepasa la dosis máxima, ni es menor a lo recomendado en la literatura. La pauta de prescripción más común fue 1.0 gramo de imipenem cada 8 horas

(ver gráfica no.8). Para meropenem la pauta de prescripción más común fue 1.0 gramo cada 8 horas (ver gráfica no.9) y para ertapenem fue de 1.0 gramo cada 24 horas (ver gráfica no.10). Estas posologías coinciden con las indicadas en los protocolos terapéuticos del Hospital Roosevelt, por lo tanto se considera que éstas fueron las adecuadas.

En la Tabla y gráfica No. 11 se presenta la información acerca de la duración del tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio, el 16.96% de casos mantuvieron una duración menor a 7 días, la mayoría de estos pacientes se encontraban en estado crítico y fallecieron, ó tuvieron ingresos contraindicados, por lo tanto no mantuvieron más días el tratamiento. Un 44.44% de casos se mantuvieron en un intervalo de tiempo de 7 a 15 días, esto representa a un total de 76 pacientes que tuvieron una duración correcta de tratamiento con carbapenémicos.

Se hace énfasis en que el 22.81% de expedientes reflejaron una duración de tratamiento mayor a 15 días, esto representa un dato crítico debido a la toxicidad que puede causar la familia de antibióticos carbapenémicos, en estos casos es necesario hacer un análisis minucioso y evaluar en cada paciente el riesgo-beneficio de esta práctica, puesto que algunos eran pacientes en estado crítico, por tanto, se consideró importante recordar al personal médico que debe estar al

tanto de número de días que el paciente se encuentra con tratamiento. El 15.79% de expedientes clínicos, no reportaron información completa sobre la finalización del tratamiento, debido a las limitantes explicadas al pie de la tabla no. 11.

Actualmente las combinaciones de antibióticos constituyen una práctica común en el tratamiento inicial de las infecciones graves, basándose en su superioridad o mayor efectividad sobre el tratamiento con monoterapia (Arias, Panesso y Zuñiga, 2003). La tabla No.12 corresponde a un 29.13% de pacientes que tuvieron combinaciones de imipenem con otro antibiótico. Las combinaciones más comunes fueron imipenem con vancomicina, seguido de imipenem con amikacina.

El imipenem es el medicamento de elección para las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* cuando las cepas a tratar son resistentes a meticilina (Organización Panamericana de la Salud, 2013-2014).

Según Arias, Panesso y Zuñiga (2003) el riesgo de elegir al imipenem como carbapenémico de elección es que en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* y otros microorganismos patógenos, existe una posibilidad muy alta de que la resistencia emerja y que se tenga que utilizar un compuesto adicional, lo cual concuerda con la práctica observada.

De acuerdo con la literatura, la combinación de imipenem con vancomicina o amikacina, es efectiva contra la mayoría de cepas resistentes de *Staphylococcus*

*aureus* meticilina resistentes, ya que el efecto sinérgico de estos antimicrobianos permite una mejora en sus mecanismos de acción; este efecto sinérgico también aplica para otros microorganismos y se considera que fue la razón por la cual se prescribieron dichas combinaciones.

Cabe mencionar que no se observaron combinaciones terapéuticas con otro antibiótico de la familia de los carbapenémicos y esto puede estar relacionado con su bajo porcentaje de utilización.

En la tabla No. 13 se detallan las co-morbilidades y condiciones especiales de los pacientes que requirieron tratamiento con carbapenémicos en los diferentes servicios, brindando una imagen panorámica tanto de patologías concomitantes como del estado general del paciente que se atiende en dichos servicios.

En el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica descritos en la tabla No.13, el empleo de un carbapenémico está contraindicado según la guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), por lo que la prescripción de imipenem en estos pacientes se considera un posible error de prescripción. Sin embargo, también debe considerarse que este tipo de prescripciones al ser específicas dependen de la evaluación de riesgo-beneficio según criterio del médico.

Finalmente, para ampliar la información recaudada, en el anexo 1 se describe un resumen completo del estudio a través de un análisis estadístico descriptivo, donde se recopila información numérica de la muestra respecto a cada variable de estudio. En los datos descritos se encuentran interpretadas ciertas medidas de tendencia central, variabilidad y dispersión, lo cual reúne las características estadísticas generales de la muestra. Esta sección también demuestra que la mayor variabilidad y desviación estándar observada fue en la variable establecida para las patologías, lo cual se esperaba desde el momento en que se establecieron los criterios de inclusión.

Posterior al análisis de las múltiples variables estudiadas, entre ellas: patología, prescripción, bacterias, antibiograma, posología, combinaciones terapéuticas y duración del tratamiento, se llega a la conclusión que la prescripción fue correcta para la mayoría de los casos, sin embargo, existen factores limitantes que podrían permitir un estudio más completo como lo es la correcta documentación y trazabilidad de las historias clínicas, utilización de antibiogramas para un mayor porcentaje de pacientes, aislamiento de bacterias patógenas en todos los casos, entre otros.

Por tanto se recomienda ampliar el uso de antibiogramas para justificar la utilización de carbapenémicos y así evitar que esto se quede como una práctica

empírica; lo cual también permitirá llevar un mejor control de las bacterias que presentaron resistencia a antibióticos y dará a los médicos un panorama más claro para poder abordar cada cuadro clínico dependiendo del riesgo-beneficio que esto represente para cada paciente.

También se recomienda elaborar e implementar un protocolo de uso de carbapenémicos, reforzar los procedimientos de documentación y capacitar a los trabajadores del hospital Roosevelt para llevar una mejor trazabilidad de los datos. Esto permitirá evidenciar de forma correcta la práctica clínica del día a día, es decir, los datos de la vida real en el sistema sanitario; lo cual, aportará al valor clínico, estadístico y económico de los medicamentos usados a nivel nacional.

## 9. CONCLUSIONES

- La tendencia predominante en cuanto a la prescripción-indicación de carbapenémicos en la medicina interna del Hospital Roosevelt, es que éstos fueron prescritos de manera correcta y en la posología adecuada.
- De la familia de los carbapenémicos estudiados, el imipenem fue el antibiótico más prescrito.
- Las indicaciones con mayor prescripción fueron las infecciones del tracto urinario, sepsis y shock séptico; y la posología más común fue de 1.0 gramo cada 8 horas, para imipenem y meropenem.
- En el área estudiada, el antibiograma no constituye una práctica frecuente antes de la prescripción de un antibiótico, por lo cual estos se utilizaron en mayor porcentaje como práctica empírica.
- Se reportaron tres casos de resistencia a imipenem, por lo que implementar estrategias del uso racional de este medicamento en el Hospital Roosevelt, constituye prioridad.

- Para garantizar un uso racional y adecuado de carbapenémicos, se recomienda ampliar el uso de antibiogramas, elaborar e implementar un protocolo de uso de carbapenémicos, y reforzar los procedimientos de documentación para llevar una mejor trazabilidad de los datos.

## 10. RECOMENDACIONES

- Es necesario implementar un protocolo de tratamiento para la prescripción de carbapenémicos a nivel nacional que pueda servir de guía para los profesionales de la medicina.
- Se sugiere socializar los protocolos de prescripción establecidos por la unidad de medicina interna y desarrollar espacios de discusión internos, para que el equipo de médicos se mantenga actualizado y alerta en relación a la prescripción de antibióticos.
- Basados en la evidencia se recomienda seguir el protocolo terapéutico del Hospital Roosevelt de Guatemala, para evitar que el tratamiento con carbapenémicos se prescriba en un tiempo mayor al establecido.
- Para garantizar el uso racional y adecuado de los carbapenémicos, se sugiere disminuir el uso de éstos como terapia empírica, y también ampliar el uso del antibiograma para garantizar la sensibilidad de los microorganismos patógenos ante estas terapias.

- El clínico que prescribe los medicamentos debe de estar en constante actualización sobre los microorganismos que han adquirido resistencia en el Hospital Roosevelt, para no incurrir en una prescripción inadecuada.
- Se recomienda realizar frecuentemente estudios de utilización de antibióticos de tercera generación en los hospitales públicos y privados, para contar con información oportuna sobre la accesibilidad, eficacia y uso racional de los mismos a nivel nacional.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez, F. (2004). Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología, 2(3), Pp. 129-136.
- Arévalo, G. (2014), 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. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Arias, C., Panesso, D., y Zuñiga, M. (2003). Guías para el uso racional de antibióticos  $\beta$ -lactámicos: mecanismos de resistencia y su interpretación clínica. Colombia: Biomédica. (23) Pp.134-140
- Armau, D. (s.f.). Estudio de utilización de Medicamentos. Medicamentos y salud  
Recuperado de: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novidades/dedicamentosysalud/mys3n27277.pdf>. Consultado 28 de marzo de 2014.
- Arriaza, D. (2012). Estudio retrospectivo de utilización de cefalosporinas prescripción-indicación en el hospital nacional de El Progreso, Guastatoya.

Tesis de Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Berguer, S. (2017). GIDEON Guide to antimicrobial agents. GIDEON Informatics, Inc. Los Ángeles, California. Pp. 51.

Busto, U. et.al. (1992). Métodos en Farmacología Clínica. Organización Panamericana de la Salud. Pp. 432.

Carvajal, A. (1993). Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid.

Carranza, L. (2005). Evaluación de la indicación - prescripción de antimicrobianos de uso reciente en la terapéutica de un hospital privado. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Código ATC. (s.f.). Recuperado de: [http://enciclopedia.us.es/index.php/Codificaci%C3%B3n\\_ATC](http://enciclopedia.us.es/index.php/Codificaci%C3%B3n_ATC). Consultado 27 de marzo de 2014.

Collins, V. (2012). "Efficacy of Ertapenem for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-Blactamase Producing Enterobacteriaceae". *Antimicrob Agents Chemother.* 56(4) p. 2173.

Cortés, R., Juárez, J., Gordillo, M., (2014). Detección de carbapenemasas tipo metalobetalactamasa en la población de *Acinetobacter baumannii complex* resistente a imipenem y/o meropenem aislados en las Unidades de cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt. *Revista de Medicina Interna de Guatemala*, Volumen 17 (Febrero 2014), 60-68

Dreser, A., Wirtz, V.J., Cobert, K,K. (2008). Uso de antibióticos en México. *Salud Pública de México. Revisión del problema y políticas.* Vol. 50: S4.

Dukes, M. (1993). *Drug Utilization Studies.* WHO Regional Publications. European series No.45, Copenhagen.

FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Ertapenem. Disponible en:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/21337\\_Invanz.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21337_Invanz.cfm)

Figueras, A. (2009). *Uso racional de medicamentos en Centroamérica y el Caribe: Aproximación metodológica a los EUM.* AECID, OPS.

Gómez, L. (2007). Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 33(1), Pp. 3,4.

González, B., Cabeza, A., López, A., Días, J., Álamo, F., Ortún, V. (s.f.). Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción: Cuadernos económicos de I.C.E. 1(67). Pp 162-167.

Gordillo, M., Cortés, R., Mejía, C., Cortés, R., Matheu, J. (2011). Resistencia Antimicrobiana en el Hospital Roosevelt del Periodo Enero 2009 a Junio 2011. Revista del Colegio Médico de Guatemala, 6(3). Pp 8-20.

Gordillo, M., Cortés, R., Mejía, C., Matheu, J. (2014). Presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, blee, y enterobacterias portadoras de carbapenemasas epc, en enterobacterias en el hospital roosevelt, 2011 y 2012. Revista de Medicina Interna de Guatemala, 17(febrero 2014), Pp 8-22.

Harris, A. & cols. (2011). "Risk factors for Development of Intestinal Colonization with Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit setting". Infect Control Hosp Epidemiol. 32(7) pp. 719-722.

Hellinger, C. & et al (1999). Carbapenems and monobactams: Imipenem, Meropenem and Aztreonam. Mayo ClinProc 1999; 74: 420-434.

Hernández, E., Hidalgo, A., Gulu, J., y Monterde, J. (2008). Estudio de utilización de carbapenems en un hospital pediátrico de tercer nivel. Barcelona: Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Joachin, O. (2006). Estudio de Prescripción – Indicación de antimicrobianos en el Hospital Nacional de Mazatenango. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Katzung, B. (2012). FARMACOLOGÍA básica y clínica. (9ª ed.) México: Editorial El Manual Moderno.

Marín, N. (2006). "Prescripción en los Centros de Salud del Área de Salud de El Progreso". Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

Mejía, C., Villatoro, G., Silvestre, M., de Briz, H., Gordillo, M. (2008). Costo del tratamiento de infecciones nosocomiales por gérmenes multirresistentes, Hospital Roosevelt, Guatemala. *Rev Panam Infectol*, 10(4 Supl 1), 96-100.

Ministerio de Salud de Chile. (2010). Uso racional de medicamento, una tarea de todos. Departamento Políticas farmacéuticas y profesiones médicas división de políticas públicas saludables y promoción – sub-secretaria de salud pública, 1(1), Pp. 2.

Moreno, K. (2013). Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. LXX (608), 599-605

Nicolau & cols. (2012). “Carbapenem stewardship does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? a review of the evidence”. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 29(2) pp. 11-15.

Organización Panamericana de la Salud.(2011). Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. Recuperado de: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=15747&Itemid=](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=15747&Itemid=)

Organización Panamericana de la Salud. (2013-2014). Tratamiento de las enfermedades infecciosas. 6 ed. Washington, DC: OPS.

Protocolo para el desarrollo del Estudio de Utilización de Medicamentos tipo prescripción-indicación, coordinado por los países de la región de Centroamérica y República Dominicana. (2014)

Salandrigas, M.V. (2004). El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano (The Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System). Tribuna, 1(15), Pp. 58-59.

Sanchez, J., Feris, J.M. (1998). Antibiógramas: utilidad y limitaciones. Adoerbio, 34(3), Pp. 83-87.

Sibaja, J. (2012). Uso de Meropenem en Infecciones Bacterianas complicadas. Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica. LXIX(604) pp. 513-516.

Suárez, C., Kattán, J., Guzmán, A., y Villegas, M. (2006). Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Infect. Vol. 10 no.2. Bogotá.

Vallano, A. (s.f.). Estudios de utilización de medicamentos. Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona, Pp. 1-13.

Vergeles, J.M., Fernández, J.A., Hormeño, R., Elías, F., Cordero, J.A. & Buitrago, F. (1998). Calidad y características de la prescripción de Antibióticos en un servicio hospitalario de urgencias. Revista especial de Salud Pública, 72(2), Pp. 112

Villanova, P. (1997). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Fourth Edition. Approved Standard NCCLS Document. 17(2), 325-330.

Werheimer, A. & Daniel, S. (1989). Manual para la administración de farmacias hospitalarias. Organización Panamericana de la Salud.

Yueh, H. (2012). "Imipenem: a potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. International Journal of Antimicrobial Agents".39(12) pp. 33-38.

## 12. ANEXOS

### INDICE DE ANEXOS

	<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
<b>ANEXO 1:</b>	Estadística descriptiva	109
<b>ANEXO 2:</b>	Consumo promedio mensual de carbapenémicos para Guatemala	113
<b>ANEXO 3:</b>	Instrumento de recolección de datos	115
<b>ANEXO 4:</b>	Glosario	119
<b>ANEXO 5:</b>	Protocolo para el desarrollo del Estudio de Utilización de Medicamentos tipo prescripción- indicación, coordinado por los países de la región de Centroamérica y República Dominicana.	123
<b>ANEXO 6:</b>	Monografía de carbapenémicos	147

**ANEXO 1**  
**ESTADISTICA**  
**DESCRIPTIVA DEL**  
**ESTUDIO**

**Tabla No.1:** Distribución de la frecuencia y porcentaje de las patologías de la muestra

		Clasificación CIE 10	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Shock séptico	A	13	7.6	10.2	10.2
	Sepsis	A	18	10.5	14.2	24.4
	SDA	A	2	1.2	1.6	64.6
	Meningitis Nosocomial	A	3	1.8	2.4	66.9
	Infección endovascular	A	1	.6	.8	76.4
	Infección área quirúrgica	A	2	1.2	1.6	78.7
	Infección tejidos blandos	A	10	5.8	7.9	86.6
	Bacteremia	A	1	.6	.8	87.4
	leptospirosis	A	1	.6	.8	89.0
	Peritonitis	A	2	1.2	1.6	90.6
	Bacteriuria	B	1	.6	.8	99.2
	Bicitopenia	D	1	.6	.8	92.1
	Síndrome Guillain Barre	G	1	.6	.8	67.7
	NASS	J	7	4.1	5.5	73.2
	NAC	J	1	.6	.8	88.2
	Insuficiencia respiratoria	J	1	.6	.8	92.9
Neumonitis intersticial hemorrágica	J	1	.6	.8	93.7	

	Neumocistis	J	1	.6	.8	95.3
	Neumonía aspirativa	J	1	.6	.8	96.1
	Neumonía complicada	J	1	.6	.8	97.6
	Traqueítis	J	1	.6	.8	100.0
	Absceso intrabdominal	K	3	1.8	2.4	75.6
	Colecistitis	K	1	.6	.8	91.3
	Esofagitis	K	1	.6	.8	94.5
	Pancreatitis aguda	K	1	.6	.8	98.4
	Falla renal aguda	N	1	.6	.8	96.9
	ITU	N	49	28.7	38.6	63.0
	Síndrome Febril	R	1	.6	.8	77.2
	Total		127	74.3	100.0	
Perdidos	N.R.		44	25.7		
<b>Total</b>			<b>171</b>	<b>100.0</b>		

**Nota:** A: Enfermedades infecciosas y parasitarias; C: Tumores; D: Enfermedades de la sangre; E: Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas F: Trastornos mentales y de comportamiento; G: Enfermedades del sistema nervioso; H: Enfermedades del ojo y oído I: Enfermedades del sistema circulatorio; J: Sistema respiratorio K: Sistema Digestivo; L: Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo; M: Enfermedades del sistema osteomuscular; N: Enfermedades del sistema genitourinario; O: Embarazo, parto y puerperio; P: Ciertas afecciones originadas en el período perinatal; Q: Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas R: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos de laboratorio; S: Traumatismos, envenenamiento y algunas otras consecuencias externas; V: Causas externas de morbilidad y mortalidad; Z: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

**Tabla No.2:** Resumen de frecuencias bacteria versus antibiograma

		Bacteria	Antibiograma
N	Válidos	57	39
	No Refieren	114	132
Media		5.02	1.08

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

**Tabla No 3:** Días promedio del uso de carbapenémicos

Días promedio de uso								
Medicinas	A	B	C	D	E	Observación	UTIA	Promedio
PROMEDIO	13.00	9.14	13.00	19.00	10.42	8.84	12.50	12.00
DESV EST	6.92820323	3.38765265	6.63539675	14.8789804	6.73159669	3.158220856	7.28309538	7.000449422

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

**Tabla No.4:** Estadística descriptiva de la prescripción-indicación de carbapenémicos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
Patología	127	31	1	32	7.87	7.701	59.307
Carbapenem	171	2	1	3	1.12	0.394	0.155
Bacteria	57	15	1	16	5.02	3.739	13.982
Antibiograma	39	1	1	2	1.08	0.270	0.073

**Fuente:** Datos experimentales, Hospital Roosevelt, Guatemala, agosto a octubre del 2015

**ANEXO 2**  
**Consumo promedio**  
**mensual**  
**de carbapenémicos**  
**para Guatemala**

CONSUMO PROMEDIO MENSUAL DE CARBAPENÉMICOS PARA  
GUATEMALA

País	Carbapenémico	Consumo Promedio Mensual
Guatemala	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	5,374
	Meropenem 500mg solución inyectable IV	11,819
	Ertapenem 1g solución inyectable IM-IV	1,095

Fuente: (OPS-OMS, 2011)

**ANEXO 3**  
**Instrumento**  
**de recolección**  
**de datos**

	<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> <b>FASE EXPERIMENTAL</b>	<b>FECHA DE REALIZADO:</b> 2011 <b>FECHA DE MODIFICADO:</b> 2015
<b>ESTUDIO DE UTILIZACIÓN PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN DE CARBAPENÉMICOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA</b>		
<b>Realizado por:</b> OPS-OMS	<b>Modificado por:</b> Mónica Valenzuela Maidy Córdova Alejandra López	<b>Revisado por:</b> Carlos Mejía
Fecha de recolección de datos:		

Servicio de ingreso:

Transición       Pisos       Área Shock       UTIA/OBS

Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

Iniciales de paciente: \_\_\_\_\_ No. Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años    Peso: \_\_\_\_ Kilogramos    Sexo:  Masculino       Femenino

Diagnóstico de ingreso:

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

Patologías concomitantes (Co-morbilidades)

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus | <input type="checkbox"/> Tumor sólido          | <input type="checkbox"/> >65 años    <85 años |
| <input type="checkbox"/> IRC               | <input type="checkbox"/> LES                   | <input type="checkbox"/> >85 años             |
| <input type="checkbox"/> VIH               | <input type="checkbox"/> Enfermedad autoinmune | <input type="checkbox"/> EPOC severo          |
| <input type="checkbox"/> Leucemia aguda    | <input type="checkbox"/> Uso de esteroides     | <input type="checkbox"/> IMC <18              |
| <input type="checkbox"/> Leucemia Crónica  | <input type="checkbox"/> Uso de quimioterapia  | <input type="checkbox"/> IMC >30              |

Otros: \_\_\_\_\_

Eventos adversos:

CAIDA       UPP       Nosocomial

Procedimientos:

- |   |   |                                      |
|---|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Transfusiones          | <input type="checkbox"/> Ventilador                         | <input type="checkbox"/> CVC         |
| <input type="checkbox"/> Sonda Foley            | <input type="checkbox"/> Catéter hemodiálisis (ya lo traía) | <input type="checkbox"/> Otro: _____ |
| <input type="checkbox"/> Intubación orotraqueal | <input type="checkbox"/> Catéter de Hemodiálisis (nuevo)    | <input type="checkbox"/> Otro: _____ |

Especialidad del médico prescriptor: \_\_\_\_\_

Existencia disco de carbapenémicos para antibiograma en el hospital: SI  NO

¿Se le realizó antibiograma(s) al paciente? SI  NO

Hemocultivo  Urocultivo  Otro: \_\_\_\_\_

Número de antibiogramas realizados al paciente: \_\_\_\_\_

Numero de Antibiograma: _____	Fecha: _____
Disco del carbapenémico empleado para realizar el antibiograma:	<input type="checkbox"/> Imipenem <input type="checkbox"/> Meropenem <input type="checkbox"/> Ertapenem <input type="checkbox"/> MIC >1 <input type="checkbox"/> MIC >0.5
Resultado sensible a Carbapenémicos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Bacteria(s) identificada(s):	
Antibióticos a los que es sensible:	

Numero de Antibiograma: _____	Fecha: _____
Disco del carbapenémico empleado para realizar el antibiograma:	<input type="checkbox"/> Imipenem <input type="checkbox"/> Meropenem <input type="checkbox"/> Ertapenem <input type="checkbox"/> MIC >1 <input type="checkbox"/> MIC >0.5
Resultado sensible a Carbapenémicos	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Bacteria(s) identificada(s):	
Antibióticos a los que es sensible:	

Fecha inicio de tratamiento:		Fecha finalización tratamiento:	
<input type="checkbox"/> Imipenem 500 mg + Cilastatina 500 mg		<input type="checkbox"/> Meropenem 1 g	
<input type="checkbox"/> Meropenem 500 mg		<input type="checkbox"/> Ertapenem 1 g	
<b>Dosis inicial</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>	<b>Duración del tratamiento</b>	
	1. _____		
	2. _____		
	3. _____		
	4. _____		

Diagnóstico por el cual fue prescrito:

---

Observaciones: \_\_\_\_\_

Ingreso previo: SI  NO  Fecha ultimo ingreso previo: \_\_\_\_\_

Antibióticos previos	Fecha inicial	Vía de administración	Dosis	Fecha final

Observaciones:

---

Estatus pre egreso: Vivo:  Muerto:

Fuentes de información:

- Expediente
  Perfil Farmacoterapéutico  
 Base de datos
  Otro: \_\_\_\_\_

Nombre del recolector: \_\_\_\_\_

# **ANEXO 4**

## **Glosario**

## GLOSARIO

### CLASIFICACION ANATÓMICA, TERAPÉUTICA, QUIMICA (ATC)

La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco.(Salandrigas, 2004, 58). La clasificación ATC es un sistema de codificación farmacológica estructurado en cinco Niveles a saber:

**PRIMER NIVEL (ANATÓMICO):** Órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco, existen 14 grupos en total:

CÓDIGO	CONTENIDOS
A	Aparato digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos formadores de sangre
C	Aparato circulatorio
D	Dermatológicos
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales
H	Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo hormonas sexuales, e insulinas
J	Antiinfecciosos para uso sistémico
L	Antineoplásicos, y agentes inmunomoduladores
M	Aparato locomotor
N	Sistema nervioso
P	Productos antiparasitarios, insecticidas, y repelentes
R	Aparato respiratorio
S	Órganos sensoriales
V	Varios

FUENTE: Código ATC, s.f.

**SEGUNDO NIVEL:** Subgrupo terapéutico.

**TERCER NIVEL:** Subgrupo terapéutico o farmacológico.

**CUARTO NIVEL:** Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico.

**QUINTO NIVEL:** Nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación medicamentosa.

**DOSIS DIARIA DEFINIDA (DDD):** En general la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen distintas DDD, una para cada vía. (Vallano, s.f.).

**DOSIS DIARIA PRESCRITA (DDP):** Es la dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación. (Vallano, s.f.).

**ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN:** Describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención concreto sobre el uso de los mismos. Generalmente las medidas de intervención pueden ser reguladoras (por ejemplo listas restringidas de medicamentos) o educativas (por ejemplo, protocolos terapéuticos, sesiones informativas, boletines terapéuticos, etc.). (Vallano, A. s.f.)

**EUM SOBRE LA PAUTA TERAPÉUTICA (O ESQUEMA TERAPÉUTICO):** Describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.). (Vallano, A. s.f.)

**EUM DE CONSUMO:** Describen que medicamentos se utilizan y en qué cantidades. (Vallano, A. s.f.)

**EUM DE LAS CONSECUENCIAS PRÁCTICAS DE LA UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:** Describen beneficios, efectos indeseados o costes reales del tratamiento farmacológico; así mismo pueden describir su relación con las características de la utilización de los medicamentos. (Vallano, A. s.f.)

**EUM DE LOS FACTORES QUE CONDICIONAN LOS HÁBITOS DE UTILIZACIÓN** (prescripción, dispensación, automedicación, etc.): Describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados con los medicamentos y su relación con los hábitos de utilización de los mismos. (Vallano, A. s.f.)

**EUM INDICACIÓN-PRESCRIPCIÓN:** Describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones. (Vallano, A. s.f.)

**EUM PRESCRIPCIÓN-INDICACIÓN:** Describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos. (Vallano, A. s.f.)

## **ANEXO 5**

**Protocolo para el  
desarrollo del  
Estudio de Utilización  
de Medicamentos tipo  
prescripción-indicación,  
coordinado por los países de la  
región de  
Centroamérica y  
República Dominicana**

# ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE CARBAPENÉMICOS EN HOSPITALES DE LA REGIÓN DE CENTROAMÉRICA Y REPÚBLICA DOMINICANA



10/06/2011

Estudio para Uso Racional de  
Antimicrobianos

**Protocolo para el desarrollo del Estudio de Utilización de Medicamentos tipo prescripción-indicación, coordinado por los países de la región de Centroamérica y República Dominicana.**

## **CONTENIDO**

<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>126</b>
<b>INTEGRANTES DEL EQUIPO REGIONAL.....</b>	<b>127</b>
<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>128</b>
<b>MARCO TEORICO .....</b>	<b>129</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>132</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>133</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>134</b>
<b>CRONOGRAMA:.....</b>	<b>137</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>138</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>146</b>

## ANTECEDENTES

El protocolo “Estudio de Utilización de Carbapenémicos en Hospitales de la Región de Centroamérica y República Dominicana” surge de acuerdos tomados durante la realización del Taller sobre “Uso Racional y Estudios de Utilización de Medicamentos” realizado en el Centro de Formación de la Cooperación Española en Antigua Guatemala del 23 al 27 de mayo del año 2011.

Durante la realización del taller los representantes de las instituciones de la Seguridad Social y Salud Pública de los países de la región que participaron en el curso, evaluaron como punto prioritario el uso racional de los antimicrobianos, entre otros, por lo que se definieron objetivos y metodología para la elaboración de protocolos a nivel regional, que se puedan realizar en el segundo semestre del presente año.

La consolidación y gestión para la presentación del protocolo al Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA) estará a cargo del Dr. Julio Valdés, Coordinador del Área de Medicamentos de la Secretaría Ejecutiva de COMISCA y como Asesor de los estudios al Dr. Albert Figueras, Titular del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Fundación Instituto Catalán de Farmacología, España.

Los países participantes comprometidos en el desarrollo de los protocolos son: Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y República Dominicana.

**INTEGRANTES DEL EQUIPO REGIONAL PARA EL DESARROLLO DEL ESTUDIO**

<b>INTEGRANTE</b>	<b>INSTITUCIÓN</b>	<b>PAÍS</b>
<b>Brenda Eunice Castillo</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Brenda del Valle Monge</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Lily Iracena Gordillo Alas</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Mircea Romero Trujillo</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Dina Lorena Estrada</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Ericka Marisol Boror</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Marga Chaclán de Enríquez</b>	Ministerio de Salud	Guatemala
<b>Nelson Orlando Rivas</b>	Consejo Salud Pública	El Salvador
<b>Rafael Antonio Mejía</b>	Ministerio de Salud	El Salvador
<b>Fanny Melissa Carrasco</b>	Seguro Social	Honduras
<b>Adela Andara Orellana</b>	Seguro Social	Honduras
<b>María de los Ángeles Fúnez</b>	Ministerio de Salud	Honduras
<b>Karla Regina Urbina</b>	Seguro Social	Honduras
<b>Iris Galeano Barralaga</b>	Ministerio de Salud	Honduras
<b>Oscar Orlando Arauz</b>	Ministerio de Salud	Nicaragua
<b>Gemma Elizondo Herrera</b>	Seguro Social	Costa Rica
<b>Hugo Marín Piva</b>	Seguro Social	Costa Rica
<b>Sandra Martínez</b>	Ministerio de Salud	Costa Rica
<b>Edgar Ismael Domínguez</b>	Ministerio de Salud	Panamá
<b>Milka Díaz Galván</b>	Ministerio de Salud	República Dominicana

## INTRODUCCION

Los medicamentos más eficaces, disponibles hoy en día, para el tratamiento de las enfermedades infecciosas son los antimicrobianos.

Las sustancias antimicrobianas son aquellas producidas por microorganismos (antibióticos producidos por bacterias, hongos o actinomicetos) o sintetizadas químicamente (sulfamidas, quinolonas) que poseen la capacidad de destruir, impedir o retrasar la multiplicación de otros microorganismos. La terapia con antibióticos está destinada al tratamiento de pacientes con síntomas o signos clínicos de infección. Su uso adecuado requiere de la recolección de información sobre el paciente y su entorno.

El tratamiento con antibióticos puede utilizarse en forma empírica, cuando se desconoce el agente causal, o etiológica, cuando el agente ya ha sido identificado. El tratamiento empírico se justifica cuando no se dispone del diagnóstico del agente causal o la urgencia del caso lo requiera. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento se debe obtener la muestra para realizar el examen microscópico y facilitar la definición del tratamiento.

El uso inadecuado de los antimicrobianos produce, entre otras consecuencias, el desarrollo de resistencias en los microorganismos, que hacen el tratamiento ineficaz, por lo que sin duda el procedimiento más seguro es la prevención mediante las prácticas de uso responsable de los antibióticos.

## MARCO TEORICO

Los antibióticos actúan por interferencia con algún mecanismo del metabolismo celular del microorganismo, destruyéndolo o inhibiendo su crecimiento.

Los carbapenémicos constituyen una vía terapéutica eficaz en infecciones polimicrobianas graves en las que se sospeche que estén implicadas bacterias multirresistentes. Presentan una rápida acción bactericida y escasos efectos secundarios, su uso debe reservarse para casos severos en neumonías Nosocomiales y neumonías graves del anciano, infecciones urinarias complicadas, meningitis, endocarditis producidas por enterobacteriaceae resistentes, en bacteremias y septicemias de origen desconocido, infecciones graves intraabdominales y ante fracasos terapéuticos de otros antimicrobianos. Los carbapenémicos más conocidos son el Imipenem y Meropenem, aunque también se encuentran actualmente el Ertapenem y Doripenem.

Aunque los carbapenémicos han demostrado utilidad en el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles, no es aconsejable el uso de los mismos como monoterapia ni como agentes de primera línea. Los carbapenémicos actualmente en uso clínico tampoco son útiles en la infección por *Staphylococcus* sp resistentes a meticilina, por lo que no debe usarse en infecciones en que se sospecha que sea una bacteria de este género.

Los carbapenémicos tienen un espectro de actividad muy amplio que incluye:

- a) Organismos Gram-negativos, que incluyen las productoras de betalactamasa de espectro extendido.
- b) Organismos Gram-positivos.
- c) Anaerobios.

### IMIPENEM

Es bactericida y actúa de manera similar a las penicilinas, inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Tiene un espectro muy amplio de actividad in vitro y es estable

a la hidrólisis por betalactamasas. Cilastatina, la enzima inhibidora que se administra con Imipenem, parece no tener actividad antibacteriana.

Se utiliza para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles, se incluyen: infecciones en pacientes inmunocomprometidos (con neutropenia), infecciones intra-abdominales, infecciones óseas y articulares, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto biliar, neumonías nosocomiales y en septicemias. No está indicado para las infecciones del Sistema Nervioso Central.

La dosis habitual por vía intravenosa en adultos es de 1 a 2 gramos al día, divididas en dosis cada 6 a 8 horas, dependiendo de la severidad de las infecciones.

### **MEROPENEM**

Es un poco más activo que Imipenem frente a Enterobacteriaceae y un poco menos activo contra organismos Gram-positivos.

Presenta acciones y usos similares a los de Imipenem, es más estable a la deshidropeptidasa renal y no tiene que ser usada con enzimas inhibitorias como la Cilastatina.

Se utiliza en el tratamiento de las infecciones intra-abdominales, infecciones ginecológicas, meningitis, infecciones del tracto respiratorio, septicemias, infecciones de la piel y su estructura e infecciones del tracto urinario.

Se administra por vía intravenosa mediante inyección lenta o por infusión, en forma de Meropenem trihidrato, pero las dosis se expresan en términos de la cantidad de Meropenem anhidro (1.14g de Meropenem trihidrato equivalen a 1g de Meropenem anhidro). La dosis normal en adultos es de 0.5 a 1g cada 8 horas, una dosis de 2g cada 8 horas se da para la meningitis.

### **ERTAPENEM**

Es ligeramente más activa in vitro que el imipenem, pero tiene un espectro menor de actividad y no es activo frente a *Acinetobacter* o *Pseudomona aeruginosa*. Presenta acciones y usos similares al Meropenem.

Se utiliza en el tratamiento de las infecciones intra-abdominales, infecciones ginecológicas agudas, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel (incluyendo infecciones de pie diabético) y neumonías adquiridas en la comunidad.

Se administra por vía infusión intravenosa o vía intramuscular, en su forma sódica, pero las dosis se expresan en términos de base (1.04g de Ertapenem sódico equivale a 1g de Ertapenem). La dosis normal en adultos es de 1g una vez al día.

## JUSTIFICACION

En el marco del Uso Racional de Medicamentos y ante los planteamientos expuestos, surge la pregunta: ¿Se da un uso racional a los antimicrobianos Carbapenémicos utilizados para el tratamiento de los pacientes hospitalizados en las instituciones de la región?

Posterior a una amplia discusión, los representantes de las instituciones participantes de los países de la región, identificaron problemas similares en el uso de dichos medicamentos y se ha considerado oportuno evaluar la utilización de estos antimicrobianos, dado que:

- iv. Se consideran antibióticos de última línea para el abordaje de infecciones severas por bacterias resistentes a otras terapias, representando un elevado costo para las instituciones prestadoras de salud.
- v. La creciente preocupación de la comunidad científica mundial por el surgimiento de bacterias multiresistentes a otros fármacos.
- vi. El elevado consumo mensual observado en los países de la región (Anexo 1)

Los resultados del estudio servirán como insumo para la identificación de problemas y proponer estrategias e intervenciones necesarias dirigidas a brindar una atención de calidad.

## OBJETIVOS

### **General:**

“Determinar los hábitos de prescripción de los medicamentos Carbapenémicos en pacientes hospitalizados en instituciones seleccionadas del Seguro Social y/o Salud Pública de los países de la región durante el primer trimestre del año 2011”.

### **Específicos:**

- Revisar las indicaciones y pautas posológicas de los Carbapenémicos, valorando si están o no justificadas de acuerdo a la literatura de referencia.
- Determinar si ha sido indicado antibiograma y conocer si el resultado indica la sensibilidad a los Carbapenémicos.
- Proponer estrategias tendientes a garantizar el uso racional y adecuado de los Carbapenémicos en función de los resultados del estudio.

## METODOLOGIA

- i. **Tipo de estudio:** Descriptivo, retrospectivo, transversal, multicéntrico.
  
- ii. **Lugar y fecha:**
  - El estudio se desarrollará cuando se cuente con las autorizaciones correspondientes por parte de las autoridades sanitarias de cada país.
  - Hospitales del Seguro Social y/o Salud Pública de cada país de la región, previamente seleccionados por presentar un mayor consumo de estos antimicrobianos, prescritos a pacientes hospitalizados en los diferentes servicios, durante el período de enero a marzo del año 2011.
  
- iii. **Duración del estudio y tamaño de la muestra:**
  - Se realizará el estudio en un período de cinco meses a partir de la obtención del aval por las autoridades de cada país.
  - Se incluirán a todos los pacientes hospitalizados en el o los hospitales seleccionados por cada país, que hayan sido tratados con Carbapenémicos y que cumplan con los criterios establecidos, durante el período designado.
  - Cada país realizará un análisis previo para identificar aquellos hospitales con mayor consumo que permita determinar la factibilidad del estudio y la validación de la hoja de recolección de datos.
  
- iv. **Identificación de la fuente de obtención de datos:**
  - Prescripciones del departamento de farmacia.
  - Perfil farmacoterapéutico.
  - Bases de datos.
  - Expedientes clínicos.

- v. **Hoja de recolección de datos** (Anexo 3).
- La Hoja de recolección de datos diseñada para este estudio, plasmará la información necesaria para realizar el análisis correspondiente, dicho instrumento será común en todos los países participantes.
- vi. **Criterios de inclusión:**
- Pacientes hospitalizados en los diferentes servicios, tratados con Carbapenémicos, durante su estancia en hospitales seleccionados por los países de la región, durante el período del 1 de enero al 31 de marzo del año 2011.
  - Adultos de ambos sexos mayores de 18 años.
  - Para la selección de los hospitales será criterio único el reporte de consumo de antibióticos Carbapenémicos (Anexo 2).
- vii. **Criterios de exclusión:**
- Pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y Pediátrico.
  - Pacientes de la Unidad de Emergencia.
  - Pacientes menores de 18 años.
- viii. **Análisis de datos:** cada país realizará el análisis estadístico de los datos obtenidos y posteriormente se elaborará una base de datos informático consolidado por país, se efectuará un análisis estadístico descriptivo por región.
- ix. **Variables:**
- Datos Generales:
    - a. País:
    - b. Institución: Seguro Social, Salud Pública.
    - c. Nombre del Hospital.
    - d. Servicio del Hospital.

- Datos demográficos del paciente:
  - a. Iniciales del nombre y apellidos.
  - b. Edad: en años.
  - c. Sexo: masculino, femenino.
  - d. Número de Expediente Clínico o Historia Clínica.
- Diagnóstico de ingreso.
- Especialidad del médico prescriptor.
- Patologías concomitantes.
- Antibiograma: resultado y sensibilidad a Carbapenémicos.
- Diagnóstico que motivó la prescripción.
- Medicamento prescrito según país.
- Posología:
  - a. Dosis: expresado en gramos.
  - b. Frecuencia: número de dosis diaria.
  - c. Duración del tratamiento: número de días.
- Antibioticoterapia adicional en el período del internamiento.
- Tratamiento adicional durante el período de internamiento.
- Fecha de recolección de datos.
- Código del evaluador.

xiii. Otras cuestiones prácticas a tener en cuenta:

- Para el desarrollo del estudio se requiere gestionar por país:
  - a. Aval de las autoridades respectivas
  - b. Socializar el protocolo del estudio en las instituciones participantes.
  - c. Gestionar el recurso técnico, físico y económico respectivo.
- Se acuerda que el coordinador regional será el representante de El Salvador.
- Se solicitará gestionar una reunión para la consolidación y análisis de los datos.

### CRONOGRAMA:

<b>Autorización para la realización del Estudio de Utilización de Medicamentos</b>	Junio 2011
<b>Conformación y oficialización del equipo nacional y regional</b>	Julio 2011
<b>Reunión para la capacitación y coordinación del equipo nacional</b>	Agosto 2011
<b>Fase de recolección de datos</b>	Agosto – Septiembre 2011
<b>Fase de tabulación de datos</b>	Septiembre – Octubre 2011
<b>Análisis por país</b>	Noviembre 2011
<b>Análisis Regional</b>	Noviembre 2011
<b>Elaboración del informe final y propuesta de planes de acción</b>	Diciembre 2011

## ANEXOS

### ANEXO 1

# Consumo Promedio Mensual por país

<b>País</b>	<b>Carbapenémico</b>	<b>Consumo Promedio Mensual</b>
<b>Guatemala</b>	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	5,374
	Meropenem 500mg solución inyectable IV	11,819
	Ertapenem 1g solución inyectable IM-IV	1,095
<b>El Salvador</b>	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	2,000
	Meropenem 1g solución inyectable IV	1,000
<b>Honduras</b>	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	5,240
	Meropenem 500mg solución inyectable IV	1,160
	Ertapenem 1g solución inyectable IM-IV	460
<b>Nicaragua</b>	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	10,318
	Meropenem 500 mg solución inyectable IV	7,852
<b>Costa Rica</b>	Meropenem 500mg solución inyectable IV	15,564
<b>Panamá</b>	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	1,132
<b>República Dominicana</b>	Imipenem 500mg + Cilastatina 500mg solución inyectable IV	250
	Meropenem 1g solución inyectable IV	100

# ANEXO 2

## Hospitales Seleccionados

<b>PAIS</b>	<b>CENTRO DE ATENCION</b>
<b>Guatemala</b>	Hospital General San Juan de Dios
	Hospital Roosevelt
<b>El Salvador</b>	Hospital General del Seguro Social
	Hospital Nacional Rosales
<b>Honduras</b>	Hospital de Especialidades del Seguro Social
	Hospital Escuela de la Secretaria de Salud
<b>Nicaragua</b>	Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca
	Hospital Escuela Roberto Calderón
<b>Costa Rica</b>	Hospital San Juan de Dios
	Hospital México
<b>Panamá</b>	Hospital Aquilino Tejeira
<b>República Dominicana</b>	Hospital Darío Contreras
	Hospital Francisco Moscoso Puello

ANEXO 3  
Hoja de recolección  
de datos

## HOJA DE DATOS

País: \_\_\_\_\_  Ministerio de Salud  Seguro

Social \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_ Servicio: \_\_\_\_\_

Iniciales de paciente: \_\_\_\_\_ No. Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años. Sexo:  Masculino  Femenino

Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_

Especialidad del médico prescriptor: \_\_\_\_\_

Patologías concomitantes: \_\_\_\_\_

Antibiograma:  SI  NO Fecha: \_\_\_\_\_

Resultado: Sensible a Carbapenémicos  SI  NO

Bacteria(s) identificada(s): \_\_\_\_\_

Antibióticos a los que es sensible:

\_\_\_\_\_

---

Carbapenémico	Fecha inicio tratamiento	Fecha finalización tratamiento	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Duración del tratamiento
Imipenem 500 mg + Cilastatina 500 mg					
Meropenem 500 mg					
Meropenem 1 g					
Ertapenem 1 g					

Diagnóstico por el cual fue prescrito:

---

Antibióticos previos	Vía de administración	Dosis	Período de tratamiento

Otros Medicamentos	Vía de administración	Dosis	Periodo de tratamiento

Fuentes de información:

Expediente

Perfil Farmacoterapéutico

Base de datos

Otro,

especifique: \_\_\_\_\_

Fecha de recolección de datos: \_\_\_\_\_

Código del recolector: \_\_\_\_\_

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas 2009-2010, 4ª edición, Organización Panamericana de la Salud.
2. Martindale, 36ª edición, 2009.
3. Carbapenémicos y Monobactámicos, Revista Acta Médica 1998; 8(1):66-70.
4. Farmacoepidemiología de la prescripción de carbapenémicos en el Hospital Posadas; Cazes Camero, P. Arias, M. Brunero, C. Mezzenzani, M. Galante, A. Oliva, C.

# **ANEXO 6**

## **Monografía de carbapenémicos**

## Monografía de Carbapenémicos

**Medicamento:** Imipenem

**Clasificación ATC:** J01DH05

**Categoría del Embarazo:** C

**Espectro de Acción:**

**9. BACTERIAS AEROBIAS GRAM (-):** *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Citronella*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Legionella pneumophyllia*, *Yersinia*, *Bordetella*, *Gardnerella*, *Pseudomonas aeruginosa* (excepto *P. cepacia* y *Xanthamonas maltophilia*).

**10. BACTERIAS AEROBIAS GRAM (+):** *Streptococcus a, b, c, d, g, y viridans*, *Enterococcus* (excepto *faecium*, habitualmente resistente), *Neumococcus*, *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* (excepto *SAMAR*), *Listeria monocytogenes*.

**11. BACTERIAS ANAEROBIAS GRAM (-):** *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*

**12. BACTERIAS ANAEROBIAS GRAM (+):** *Clostridium sp.* (Excepto *c. difficile*, que es moderadamente susceptible), *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*

**Farmacocinética:** La biodisponibilidad del Imipenem después de la administración intramuscular es de 95%. La infusión intravenosa de un vial resulta en un pico plasmático a los 20 minutos de 21 a 58 mcg/mL. A esta dosis los niveles plasmáticos de actividad antimicrobiana disminuyen a 1 mcg/mL o menos en 4 a 6 horas. Se distribuye ampliamente en forma rápida por la mayoría de los tejidos y líquidos corporales (fluido pleural, fluido peritoneal, fluido intersticial, bilis, humor acuoso, órganos reproductores y hueso). La concentración en líquido cefalorraquídeo es baja. La

vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora en adultos con función renal normal, y de 2.9 a 4 horas cuando existe insuficiencia renal. La unión a proteínas séricas es del 20%. La eliminación es fundamentalmente renal, recogándose del 70% de la dosis administrada en la orina a las 10 horas si la función renal es normal. El metabolismo del imipenem es fundamentalmente renal, por acción de la dehidropeptidasa I. La administración conjunta de cilastatina sódica, un inhibidor de esta enzima, previene el metabolismo renal redundando en niveles antibacterianos adecuados. La concentración urinaria es > 10 mcg por mililitro en un período de 8 horas que siguen a la inyección intravenosa de 500 mg de imipenem. La hemodiálisis extrae rápidamente el imipenem circulante hasta un 90%.

**Indicación:** Indicado en el tratamiento de infecciones por los agentes sensibles. Infecciones polimicrobianas y mixtas severas. Infecciones por organismos multi-resistentes intra hospitalarios. Prevención de infecciones postquirúrgicas. Infecciones del aparato respiratorio bajo. Infecciones del tracto urinario, ginecológicas e intra abdominales. Infecciones osteoarticulares. Endocarditis bacteriana y septicemia bacteriana

**Precauciones y Advertencias:** Los pacientes alérgicos a otros antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) pueden también ser alérgicos al imipenem. Alteraciones en exámenes de laboratorio: se pueden observar alteraciones en los valores séricos de transaminasas y fosfatasa alcalina.

**Contraindicaciones:** Insuficiencia renal severa, hipersensibilidad al producto, hipersensibilidad A betalactámicos.

**Reacciones Adversas:** Reacciones locales en el sitio de punción: eritema, dolor, induración, tromboflebitis. Alergias: rash cutáneo, prurito, fiebre, anafilaxia. Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea. Hematológicas: eosinofilia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia. Aumento de transaminasas séricas y bilirrubina o fosfatasas alcalinas. Aumento

de creatininemia y azoemia. Alteraciones del sistema nervioso central: actividad mioclónica, trastornos psíquicos, estados confusionales, convulsiones. Las convulsiones aparecen con mayor frecuencia en pacientes que reciben altas dosis del producto, o en pacientes con lesiones del sistema nervioso central, historia de convulsiones, o insuficiencia renal. Puede colorear la orina de rojo.

**Interacciones e incompatibilidades:** La mezcla extemporánea de imipenem-cilastatina (al igual que otros betalactámicos) y aminoglucósidos puede resultar en una inactivación mutua sustancial. Por tanto, la administración simultánea debería realizarse en sitios diferentes. No se deben mezclar en el mismo frasco o bolsa para administración intravenosa.

**Posología y Forma de administración:** Por vía intravenosa en infusión continua, 500 mg en 30 minutos a 1 gramo en 1 hora. La dosis diaria máxima total no debe exceder los 50 mg/Kg/día

**Conservación y estabilidad:** Mantener alejado del alcance de los niños. Conservar el polvo estéril a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C). Las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente.

(Villanova, 1997, pp.325—330).

**Medicamento:** Ertapenem

**Clasificación ATC:** J01DH03

**Categoría del Embarazo:** B

**Espectro de Acción:** Ertapenem es un carbapenemico de grupo I, mientras que imipenem y meropenem son de grupo II. La principal diferencia entre ellos es la menor actividad del grupo I frente a patógenos gram negativos no fermentadores como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* ertapenem tampoco cubre *L. monocytogenes*. El resto del espectro es similar para todos los carbapenemicos, incluyendo la resistencia conocida de patógenos oportunistas como *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.

- GRAM positivos: *Streptococcus* (grupos A, B, C, G, *viridans*, *pneumoniae*); *S. aureus* y *S. epidermidis* sensibles a meticilina. Ningún carbapenemico cubre las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) ni *E. faecium* y sólo imipenem tiene cierta actividad frente a *E. faecalis*.
- GRAM negativos: N, meningitidis, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. mirabilis* y *P. vulgaris*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Citrobacter*) y *Aeromonas*.
- Anaerobios: *B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *P. melaninogenica*, clostridios, incluyendo *C. difficile*. No obstante, la actividad del ertapenem no es uniforme dentro de las diferentes especies de clostridios y Bacteroides. Ertapenem e imipenem son activos frente a *Fusobacterium* y *Actinomyces*.

**Farmacocinética:** Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas > 95% (reversible) con una vida media de  $4,9 \pm 0,7$  horas lo que permite dosificación una vez al día en administración endovenosa o intramuscular. La depuración total es 10 a 18% mayor que la filtración glomerular sugiriendo una posible vía secretoria de eliminación. El pico de concentración plasmática seguido de 1 gr intramuscular se alcanza aproximadamente a las 2,3 horas. En adultos jóvenes sanos luego de 1 gr iv se recupera 80% en la orina y 10% en las heces. El metabolito principal es un derivado

inactivo en forma de anillo abierto formado por la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico. Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem a las 12 horas luego de 1 gr iv fueron más del doble del punto de corte de susceptibilidad de 4  $\mu\text{g/ml}$ . Las concentraciones urinarias medias de ertapenem estuvieron por encima del punto de corte de susceptibilidad de 4  $\mu\text{g/ml}$ . La concentración de ertapenem en lesiones cutáneas ampollares es mayor de 4  $\mu\text{g/ml}$  (CIM a la que el 90% de bacterias aisladas son eliminadas). La concentración en leche materna es baja y no se detecta luego de 5 días de suspensión del tratamiento en mujeres con infecciones pélvicas.

**Indicación:** Utilizado como tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por bacterias conocidas o muy probablemente sensibles a ertapenem y cuando se requiere tratamiento parenteral: Infecciones intraabdominales, Neumonía adquirida en la comunidad, Infecciones ginecológicas agudas, Infecciones de pie diabético que afectan a la piel y tejidos blandos. Prevención: Está indicado en adultos para la profilaxis de infecciones de la herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada.

**Precauciones y Advertencias:** Ertapenem puede utilizarse para el tratamiento de infecciones en pacientes adultos con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , no es necesario realizar ajuste de la dosis. No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes con insuficiencia renal avanzada que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no debería utilizarse en estos pacientes.

No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia de ertapenem en pacientes sometidos

A hemodiálisis que permitan hacer una recomendación de dosis. Por tanto, ertapenem no

Debería utilizarse en estos pacientes.

*-Insuficiencia hepática:* No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función hepática alterada.

*-Otras:* Se han notificado casos de convulsiones durante la investigación clínica en pacientes adultos tratados con ertapenem sódico (1 g una vez al día), durante el tratamiento o durante el periodo de seguimiento de 14 días. Las convulsiones se produjeron más frecuentemente en pacientes ancianos y en aquellos con trastornos preexistentes del SNC (p. ej. lesiones en el

cerebro o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida. La experiencia de uso de ertapenem en el tratamiento de infecciones graves es limitada.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad grave (p. ej., reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibiótico betalactámico (p. ej., penicilinas o cefalosporinas).

**Reacciones Adversas:** Diarrea, complicaciones en la vena utilizada para la perfusión y náuseas. Las alteraciones de las pruebas de laboratorio que se comunican con mayor frecuencia son: elevaciones de ALT, AST, fosfatasa alcalina y del recuento de plaquetas.

**Interacciones e incompatibilidades:** Se han notificado reducciones en los niveles del ácido valproico que pueden caer por debajo del intervalo terapéutico cuando el ácido valproico se coadministró con agentes carbapenémicos. La bajada de los niveles del ácido valproico puede llevar a un control inadecuado de la convulsión; por tanto, no se recomienda el uso concomitante de ertapenem y ácido valproico/valproato sódico y debe considerarse terapias anticonvulsivas o antimicrobianas alternativas.

**Posología y Forma de administración:** 1 gramo administrado una vez al día por vía intravenosa. La duración habitual del tratamiento es de 3 a 14 días aunque puede variar dependiendo del tipo y gravedad de la infección y de los patógenos causantes. Si se observa una mejoría clínica y si está clínicamente indicado, se puede iniciar un tratamiento por vía oral con un antibiótico apropiado.

**Conservación y estabilidad:** Mantener alejado del alcance de los niños. Conservar el polvo estéril a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C). Las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente.

**Disponible en:** [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/21337\\_Invanz.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21337_Invanz.cfm)

**Medicamento:** Meropenem

**Clasificación ATC:** J01DH02

**Categoría del Embarazo:** B

**Espectro de Acción:**

- Bacterias GRAM-negativas aerobias: Las enterobacterias son altamente susceptibles al meropenem, más activo que imipenem
- Otras bacterias GRAM-negativas aeróbias: Son altamente sensibles al meropenem también: *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Acinetobacter baumannii*, *P.aeruginosa*. También es más activo que imipenem frente *P. aeruginosa*.
- Bacterias GRAM-positivas aerobias: También son altamente sensibles, incluyendo *S. aureus* sensible a la meticilina, *S. pneumoniae* y *S. epidermidis* sensible a la meticilina.
- Tiene actividad variable frente *E.faecalis* y no tiene actividad frente a MRSA.
- Es menos activo que imipenem contra *E.faecalis* y *S. epidermidis*.
- Es activo contra *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.
- Aunque algunas cepas de *Corynebacterium jeikeium* y *C. urealyticum* son sensibles al meropenem, la actividad es escasa con valores de CMI altos.
- *L. monocytogenes* es sensible al meropenem
- Bacterias anaerobias: Un alto porcentaje son sensibles.
- No es activo sobre *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *E. faecium*, MRSA.
- En resumen, espectro similar al del imipenem, ligeramente mejor sobre GRAM-negativos y inferior sobre GRAM-positivos.

**Farmacocinética:** Las concentraciones máximas medias y sus correspondientes valores de área bajo la curva de la administración de meropenem en infusión de 30 minutos en individuos sanos muestra un comportamiento dosis dependiente, pero no existe una proporcionalidad absoluta entre un rango de dosis de 0.25-2 gramos de meropenem. Es distribuido ampliamente en distintos

tejidos y fluidos corporales (incluyendo líquido intersticial) y posee un volumen aparente de distribución entre 12.5 y 20.7 litros en individuos sanos. La mayoría de la dosis administrada por vía intravenosa de meropenem no es metabolizada, produciendo un único metabolito, que es microbiológicamente inactivo. La vida media de eliminación en individuos con función renal normal es de aproximadamente una hora y el 70% de la dosis administrada es excretada por la vía urinaria sin sufrir cambios en el transcurso de 12 horas, de allí que el aclaramiento plasmático se vea reducido cuando existe compromiso renal, por lo que se requiere ajuste de dosis con aclaramientos de creatinina inferiores a 51 ml/min en adultos sin que se haya estudiado su uso en pacientes pediátricos con compromiso renal. No existen cambios farmacocinéticos de meropenem en situaciones de compromiso hepático. La unión a proteínas de meropenem es de aproximadamente 2%, de allí que interacciones medicamentosas basadas en este mecanismo no son esperables.

**Indicación:** Neumonías, infecciones tracto urinario, infecciones intrabdominales, infecciones ginecologicas, piel y tejidos blandos, meningitis, septicemia, neutropenia febril.

**Contraindicaciones:** similares a las de imipenem y ertapenem

**Reacciones Adversas:** En general meropenem es bien tolerado y con un perfil de efectos secundarios similar a Imipenem: Se describe diarrea, nauseas y vómitos, rash, prurito. Elevación transitoria enzimas hepáticos. Poco frecuente Trombocitopenia, eosinofilia. En resumen meropenem induce convulsiones con menos frecuencia que imipenem. Meropenem puede administrarse a dosis más altas que imipenem.

**Interacciones e incompatibilidades:** Los únicos estudios específicos para interacciones llevados a cabo a la fecha para Carbapenemicos son con probenecid, no recomendándose su coadministración. También, se han observado reducciones de las concentraciones séricas de

ácido valproico, resultado en niveles subterapeúticos en algunos individuos.

**Posología y Forma de administración:** En adultos, la dosis recomendada es de entre 1.5-6 gramos por día divididos en 3 dosis, generalmente entre 0.5-1 gramo cada 8 horas dependiendo del tipo y severidad de la infección, susceptibilidad del patógeno y la condición del paciente. Las excepciones a esta recomendación son el tratamiento de infecciones respiratorias crónicas en pacientes con fibrosis quística y en el tratamiento de meningitis bacteriana, donde se deben administrar 2 gramos cada 8 horas, y en la neutropenia febril donde se debe administrar 1 gramo

Cada 8 horas.

**Conservación y estabilidad:** Mantener alejado del alcance de los niños. Conservar el polvo estéril a temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C). Las soluciones reconstituidas deben utilizarse inmediatamente.

(Sibaja, 2012, pp 513-516)

Maily Graciela Cordova Audón

Autora

Carmen Alejandra Lopez Barrera

Autora

Mónica Fabiola Valenzuela Marroquín

Autora

Licda. Juana Mejía de Rodríguez, MSc.

Asesora

Licda. Eleonora Gaítan Izaguirre, MSc.

Co-asesora

Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro

Co-asesor

Licda. María Alejandra Ruiz Mayén, MSc.

Revisora

Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta, MSc.

Directora

Dr. Ruben Dariel Velásquez Miranda

Decano