



**Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud
Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica**

TESIS

**“USO Y PRESCRIPCIÓN DE CARBAPENEMES EN LAS SALAS DE EMERGENCIA
ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE
ESSALUD
ENERO – DICIEMBRE 2013”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Químico Farmacéutico**

**BACHILLER: CÉSPEDES PAZ, Demetrio Alejandro
ASESOR: Q. F. RODRÍGUEZ ARIZÁBAL, Julio**

**LIMA - PERÚ
2014**

Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi madre, por ser el pilar más importante, por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional. A mi padre, a pesar de estar físicamente con nosotros, siento que estás conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para ti como lo es para mí. A mis hermanos, por esos ánimos que nunca faltaron, y al amor de mi vida, que está siempre a mi lado, sean malos o buenos los momentos que vivimos. Los amo.

Agradecimientos

Al Dpto. de Farmacia del HNERM, conformado por Químicos farmacéuticos, técnicos y digitadores, que siempre estuvieron presentes para darme su apoyo incondicional, en verdad muchas gracias.

Al Dr. Carlos Chavez, infectólogo de la UFC del HNERM, a la Dra. Alida Estrella y al Dr. Julio Rodriguez por su valiosa guía y apoyo en la realización de esta tesis.

A la Dra. Rosa Rodriguez y a la Dra. Maria Rosa Gutierrez, por su apoyo y las facilidades que me brindaron para la culminación de mis estudios.

Un agradecimiento especial, a la Dra. Mirella Mercado Curi, a la Dra. Janeth Espinoza y al Dr. Sergio Alzamora Oneto por ser compañeros y jefes, a los cuales considero como amigos, por demostrarme la gran fe que tienen en mí.

Gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente en la realización de esta tesis.

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo describir las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de emergencia adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud entre enero a diciembre del 2013, es un estudio de carácter descriptivo – observacional y retrospectivo.

Se utilizó como referencia los datos obtenidos de 336 historias clínicas, de los cuales se prescribió 69 casos ertapenem, 171 casos imipenem + cilastatina y 138 casos meropenem.

Las prescripción de carbapenemes fue mayor en pacientes de 61 a 80 años, con predominio del sexo femenino, el diagnóstico más frecuente al uso del ertapenem se da en bacteriemias por BLEE positivos; el Imipenem y el meropenem se utilizan principalmente en infección del tracto urinario, y en menor porcentaje en infecciones de las vías respiratorias.

La asociación de carbapenemes con vancomicina es la más utilizada, tanto para el imipenem como para el meropenem, mientras que es más frecuente el uso de ertapenem en monoterapias.

La Dosis Diaria Definida (DDD) para el caso del ertapenem fue 0.93 DDD/100 camas-días y meropenem 1.75 DDD/100 camas-días estando dentro del rango de la dosis establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), mas no la del imipenem 4.63 DDD/100 camas-días que se encuentra elevada según el rango establecido por la OMS.

Se realiza antibiograma en un 45.50% de los casos de selección de carbapenemes, siendo el urocultivo el que se solicita con mayor frecuencia, las bacterias aisladas más importantes fueron *Escherichia coli* BLEE positivo, seguido por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo y *Escherichia coli*.

La rotación del 11.11% carbapenemes a otro antimicrobiano que no es carbapenemes, siendo el principal antimicrobiano la ceftriaxona.

ABSTRACT

This paper aims to describe the characteristics of the prescribing and use of carbapenems in adult wards emergency Edgardo Rebagliati Martins National Hospital - EsSalud from January to December 2013, is a descriptive study - observational and retrospective.

Data from 336 clinical records, of which 69 cases ertapenem, imipenem + cilastatin 171 cases and 138 cases were prescribed meropenem was used as reference.

The prescription of carbapenems was higher in patients 61 to 80 years, with a predominance of females, the most frequent use of ertapenem diagnosis is given in positive ESBL bacteremia; Imipenem and meropenem are mainly used in urinary tract infection, and to a lesser extent in infections of the respiratory tract.

The association of vancomycin carbapenems is most often used for both imipenem and meropenem for, while more frequent use of ertapenem in monotherapies.

Defined Daily Dose (DDD) in the case of ertapenem was 0.93 DDD/100 beds and meropenem days 1.75 days DDD/100 beds are within the range established by the World Health Organization (WHO) dose, but not that of imipenem-beds DDD/100 4.63 days that is elevated as the range set by WHO.

Susceptibility testing was performed in 45.50% of cases screening of carbapenems, the urine culture being requested more frequently isolated bacteria were major positive ESBL *Escherichia coli*, followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* ESBL positive.

11.11% Rotation carbapenems another antimicrobial, carbapenems not being the major antimicrobial ceftriaxone.

ÍNDICE

Caratula	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE	vi
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ABREVIATURAS	xiv
INTRODUCCIÓN	xv
CAPÍTULO I	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la realidad problemática	1
1.2 Formulación del problema	4
1.2.1 Problema principal	4
1.2.2 Problema secundario	4
1.3 Objetivos de la Investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación e importancia de la investigación	5
1.4.1 Justificación legal	5
1.4.2 Justificación teórica	6
1.4.3 Importancia de la investigación	6
CAPÍTULO II	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes de la investigación	7
2.1.1 Antecedentes Internacionales	7
2.1.2 Antecedentes Nacionales	9

2.2	Bases Teóricas.....	12
2.2.1	Generalidades de los Antimicrobianos	12
2.2.2	Uso de Antimicrobiano	15
2.2.3	Resistencia a los Antimicrobianos	16
2.2.4	Carbapenemes	20
2.2.5	Establecimiento de la Dosis diaria definida (DDD)	39
2.3	Definición de Términos Básicos	42
CAPÍTULO III.....		45
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....		45
3.1	Tipo de Investigación.....	45
3.1.1	Método de Investigación	45
3.1.2	Técnica de investigación	45
3.1.3	Diseño de la investigación	45
3.2	Población y muestreo de la investigación	46
3.2.1	Población de estudio	46
3.2.2	Muestra de estudio	46
3.3	Variables de investigación	48
3.3.1	Variables de uso.....	48
3.3.2	Variables de prescripción.....	48
3.3.3	Operacionalización de variables	48
3.4	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.	48
3.4.1	Técnicas	49
3.4.2	Instrumentos	49
3.4.3	Unidad de análisis.....	50
CAPÍTULO IV		51
PRESENTACIÓN, ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS		51
4.1	Resultados.....	51
4.1.1	Género de los pacientes.....	51
4.1.2	Edad de los pacientes.....	52
4.1.3	Ingreso a las salas de emergencia.....	53
4.1.4	Tiempo de hospitalización en emergencia.....	55
4.1.5	Diagnóstico principal de ingreso a las salas de emergencia.....	56

4.1.6	Diagnóstico de infección	57
4.1.7	Terapia antimicrobiana en general en su primer día en emergencia	58
4.1.8	Inicio de antimicrobiano en general	59
4.1.9	Áreas donde se prescribieron Carbapenemes.....	60
4.1.10	Pacientes con prescripciones de Carbapenemes	60
4.1.11	Diagnósticos para los usos de Carbapenemes	62
4.1.12	Tipos de terapias antimicrobianas utilizando Carbapenemes...	66
4.1.13	Asociaciones antimicrobiana con Carbapenemes	66
4.1.14	Duración de tratamiento con carbapenemes	68
4.1.15	Consumo de carbapenemes en las salas de emergencia	72
4.1.16	Cultivos solicitados	81
4.1.17	Rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenem	88
4.2	Discusión	90
CONCLUSIONES		93
RECOMENDACIONES		94
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		95
Anexo 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA		99
Anexo 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		101
Anexo 3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....		103
Anexo 4: INFORME MICROBIOLÓGICO		105

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1: Espectro antibacteriano de los Carbapenemes	37
Tabla N° 2: Espectro antibacteriano de los Carbapenemes	38
Tabla N° 3: Distribución de edades según grupos etáreo	52
Tabla N° 4: Ingreso de los pacientes en estudio a las salas de emergencia HNERM .	54
Tabla N° 5: Tiempo de hospitalización de los pacientes en estudio en las salas de emergencia HNERM	55
Tabla N° 6: Diagnóstico principal de ingreso a las salas de emergencia HNERM.....	56
Tabla N° 7: Principales diagnósticos de infección tratados en las salas de emergencia HNERM.....	57
Tabla N° 8: Terapia antimicrobiana en general en su primer día de estancia en emergencia HNERM	58
Tabla N° 9: Inicio de antimicrobiano en general prescrito en las salas de emergencia HNERM.....	59
Tabla N° 10: Áreas donde se prescribieron carbapenemes en las salas de emergencia HNERM.....	60
Tabla N° 11: Pacientes con prescripciones de carbapenemes en las salas de emergencia HNERM	61
Tabla N° 12: Diagnósticos en los cuales fueron prescrito el ertapenem en las salas de emergencia HNERM	62
Tabla N° 13: Diagnósticos en los cuales fueron prescritos el imipenem en las salas de emergencia HNERM	63
Tabla N° 14: Diagnósticos en los cuales fueron prescritos el meropenem en las salas de emergencia HNERM	64
Tabla N° 15: Tipos de terapias antimicrobianas utilizando Carbapenemes en las salas de emergencia HNERM	66
Tabla N° 16: Asociaciones antimicrobiana con Imipenem.....	67

Tabla N° 17: Asociaciones antimicrobiana con Meropenem	67
Tabla N° 18: Duración de tratamiento con Ertapenem	68
Tabla N° 19: Duración de tratamiento con Imipenem.....	69
Tabla N° 20: Duración de tratamiento con Meropenem	70
Tabla N° 21: Parámetros evaluados del Ertapenem 1g I.V Fco. Vial. Año 2013	72
Tabla N° 22: Parámetros evaluados del Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco. Vial. Año 2013	73
Tabla N° 23: Parámetros evaluados del Meropenem 500 mg I.V Fco. Vial. Año 2013	73
Tabla N° 24: Consumo Total de por meses Ertapenem en las salas de emergencia HNERM - 2013.....	76
Tabla N° 25: Consumo Total por meses de Imipenem en las salas de emergencia HNERM - 2013.....	76
Tabla N° 26: Consumo Total por meses de Meropenem en las salas de emergencia HNERM - 2013.....	77
Tabla N° 27: Consumo global de Carbapenemes en las salas de emergencia HNERM - 2013.....	80
Tabla N° 28: Cultivos solicitados por pacientes.....	81
Tabla N° 29: Cultivos solicitados presentado en N° de casos por medicamento	82
Tabla N° 30: Exámenes practicados para la detección de bacterias	83
Tabla N° 31: Resultado de los cultivos solicitados por el servicio de emergencia HNERM.....	84
Tabla N° 32: Resultado de los cultivos solicitados por N° de casos en servicio de emergencia del HNERM.....	84
Tabla N° 33: Bacterias aisladas en N° de casos por medicamentos	85
Tabla N° 34: Bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Ertapenem	86

Tabla N° 35: Bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Imipenem.....	87
Tabla N° 36: Bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Meropenem	88
Tabla N° 37: Rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenemes	89
Tabla N° 38: Reacción adversa a Carbapenemes en las salas de emergencia HNERM	90

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1: Distribución de pacientes por género en estudio que ingresaron a la sala de emergencia HNERM - 2013	51
Gráfico N° 2: Edad de los pacientes en estudio que ingresaron a la sala de emergencia HNERM - 2013	53
Gráfico N° 3 Porcentaje de ingreso de pacientes en estudio a las salas de emergencia HNERM - 2013.....	54
Gráfico N° 4: Terapia antimicrobiana en general en su primer día de estancia en emergencia HNERM – 2013.....	58
Gráfico N° 5: Pacientes con prescripciones de carbapenemes en las salas de emergencia HNERM – 2013.....	61
Gráfico N° 6: Diagnósticos en los cuales fueron prescritos carbapenemes en las salas de emergencia HNERM – 2013.....	65
Gráfico N° 7: Duración de tratamientos con carbapenemes en las salas de emergencia HNERM – 2013.....	71
Gráfico N° 8: Consumos de Carbapenemes por meses expresados en N° DDD consumidas en las salas de emergencia	78
Gráfico N° 9: Consumos de Carbapenemes por meses expresados en DDD/100 camas-días en las salas de emergencia HNERM – 2013.....	79
Gráfico N° 10: Consumo global de Carbapenemes expresados en N° DDD de las salas de emergencia HNERM – 2013.....	81
Gráfico N° 11: Exámenes practicados para la detección de bacterias en los pacientes con carbapenemes.....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1: Estructura química del Ertapenem.....	21
Figura N° 2: Estructura química del Imipenem	24
Figura N° 3: Estructura química del Meropenem	32

ABREVIATURAS

1. ATC: Clasificación anatómica, terapéutica y química
2. ATM: Antimicrobianos
3. BLEE: Betalactamasas de espectro extendido
4. CC: Aclaramiento de creatinina
5. DDD: Dosis diaria definida
6. DHD: Dosis habitantes día
7. DNA: Ácido desoxirribonucleico
8. ERTA: Ertapenem
9. EUM: Estudio de utilización de medicamentos
10. HD: Hemodiálisis
11. HNERM: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
12. IAC: Infección asociada a catéter
13. IMI: Imipenem
14. IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal
15. ITU: Infección tracto urinario
16. IVRB: Infección de las vías respiratorias bajas
17. KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase
18. LCR: Líquido cefalorraquídeo
19. MERO: Meropenem
20. mg: Miligramos gramos
21. NAC: Neumonía adquirida en la comunidad
22. NIH: Neumonía intrahospitalaria
23. OMS: Organización Mundial de la Salud
24. PAP: Profilaxis antibiótica prequirúrgica
25. RNA: Ácido ribonucleico
26. SARM: Staphylococcus aureus resistente a meticilina
27. SARM-AC: Staphylococcus aureus resistente a meticilina adquirido en la comunidad
28. SASM: Staphylococcus aureus sensible a meticilina
29. SNC: Sistema nervioso central
30. TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametxazol
31. VO: Vía oral

INTRODUCCIÓN

El objetivo fundamental del servicio de farmacia es conseguir un uso racional de los medicamentos, entendiéndose por ello la adquisición de un estado en el que los pacientes reciben los fármacos indicados para su situación clínica en las dosis que satisfagan las necesidades individuales durante un tiempo adecuado, al menor costo posible para ellos y para el hospital y con el mínimo riesgo de efectos adversos.

El tratamiento rápido con antimicrobianos puede suponer para el paciente infectado la diferencia entre la curación y la muerte o la discapacidad crónica. Desafortunadamente, el uso y el abuso de los antimicrobianos han producido una expansión incesante de los microorganismos resistentes, con la consiguiente pérdida de eficacia de estos fármacos (1). Es aquí donde los programas de revisión de la utilización de medicamentos constituyen una de las herramientas utilizadas en la garantía de calidad del tratamiento farmacológico.

El objetivo principal del siguiente estudio es “Describir las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud entre enero a diciembre del 2013”

Se realizará un estudio descriptivo – observacional, corte transversal, retrospectivo, en donde la población está constituida por todos los pacientes que ingresaron a las salas de emergencia del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud entre los meses de enero a diciembre del 2013, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: 1) Pacientes que ingresaron a las salas de emergencia adultos del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins a quienes se prescribió carbapenemes por lo menos una dosis. 2) Pacientes mayores de 18 años.

Este estudio es importante para determinar los patrones, tendencias entre los esquemas de tratamiento con relación al uso de carbapenemes, así también como el gasto generado durante un año.

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

El uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos, es uno de los problemas de salud pública a nivel mundial y nuestro país no escapa de dicha realidad. Para el documento técnico **Estrategias y metodologías de intervención para mejorar el uso de los antimicrobianos en el ámbito hospitalario** elaborado por el **Ministerio de Salud del Perú (2006)** la frecuente prescripción inadecuada y expendio de antimicrobianos sin receta médica conducen al desarrollo de cepas microbianas resistentes en el medio ambiente hospitalario y en la comunidad, respectivamente. La selección inadecuada de los antimicrobianos afecta las finanzas de los hospitales y conduce a un mal uso de los escasos recursos económicos disponibles (2).

En nuestra región, se encuentra con mayor frecuencia el uso inadecuado de antimicrobianos en pacientes hospitalizados y ambulatorios, así mismo el **Protocolo Estudio sobre la Prescripción, el Uso y las Reacciones Adversas a los Antimicrobianos en Pacientes Hospitalizados** elaborado por el **Ministerio de Salud del Perú (2000)** estima una elevada y constante tasa de crecimiento de resistencia bacteriana a antibióticos tradicionales y nuevos, debido a infecciones adquiridas tanto en la comunidad como intrahospitalarias (3).

El manejo indiscriminado de antimicrobianos, constituye un riesgo severo no solo porque descompensa el equilibrio costo – beneficio del Sistema Nacional de Salud a nivel de instituciones prestadoras de salud, sino también que a largo plazo genera un daño muy grave a la salud pública.

Dentro del ámbito hospitalario **Asensio A. et al (2002)** han sugerido: la monitorización del consumo de antimicrobianos, el estudio de los hábitos de prescripción y el análisis de las tendencias de la resistencia de diferentes microorganismos, como estrategias eficaces para prevenir este problema (4).

Según el **Centro Europeo para el Control y la Prevención de las Enfermedades (ECDC)**, los pacientes hospitalizados tienen una probabilidad elevada de recibir un antibiótico (5) y, desde el punto de vista de **Willemsen et al (2007)**, el 50% de todos los antibióticos utilizados en los hospitales podrían ser inadecuados (6). En esta misma línea, datos recientes refieren porcentajes del 53% de prescripciones hospitalarias inapropiadas de antibacterianos en hospitales españoles, que básicamente suceden cuando:

- Se prescriben innecesariamente.
- Se retrasa la administración de antibióticos en pacientes en estado crítico.
- Se utilizan innecesariamente antibióticos de amplio espectro o cuando se utilizan incorrectamente antibióticos de espectro reducido.
- La dosis del antibiótico es inferior o superior a la adecuada para el paciente.
- La duración del tratamiento antibiótico es demasiado corta o demasiado prolongada.
- El tratamiento antibiótico no se ha ajustado según los datos del cultivo microbiológico o del antibiograma.

Una revisión sistemática de consumo de antimicrobianos en China por **Yin X. et al (2012)** muestra que el porcentaje de uso de antimicrobianos es alta, el excesivo uso de antimicrobianos es particularmente más problemática en hospitales de nivel más bajo y en menor desarrollo (7).

La resistencia a antibióticos es otro de los problemas importantes de los tantos que conlleva el uso inadecuado de antimicrobianos y aunque no es objeto principal de investigación en este estudio, es importante mencionarlo ya que se relaciona directamente con el problema en mención. A nivel mundial existen reportes de incremento de la resistencia a antibióticos, la **Organización Mundial de la Salud (2014)** ha publicado el primer análisis mundial sobre la resistencia a antibióticos. Basado en datos de 114 países, el informe ofrece el panorama más

general que se ha obtenido hasta la fecha. Las conclusiones son claras: hay resistencia a los antibióticos en todas las regiones del mundo (8).

Uno de los principales hallazgos del informe destaca:

- La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae* (una bacteria intestinal común) se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es una causa importante de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Esa resistencia hace que en algunos países los antibióticos carbapenémicos ya no sean eficaces en más de la mitad de las personas con infecciones por *K. pneumoniae* (8).

Los antimicrobianos constituyen uno de los grupos farmacoterapéuticos más importantes en el arsenal terapéutico actual, y debido a ello existe un control regulado por indicaciones estrictas, como es el caso de los carbapenemes, que presentan un amplio espectro.

En el **Petitorio Farmacológico EsSalud (2011)**, presenta los siguientes carbapenemes: **Ertapenem**, con la especificación técnica de ampolla de 1g, **Imipenem + Cilastatina** (como sal sódica) con la especificación técnica de ampolla 500mg/ 500mg (con diluyente) y **Meropenem** con la especificación técnica de ampolla de 500 mg, todas con las restricciones de uso exclusivo intrahospitalario, requiere autorización previa de la Unidad de Farmacología Clínica, Comités Farmacológicos o Comités de Infecciones y por último uso de guías clínicas de tratamiento, además para el caso de Ertapenem se presenta la observación de infecciones confirmadas por cultivo de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) mientras que para el Imipenem + Cilastatina y Meropenem se presenta la observación en el caso de emergencia podrá usarlo por 48 horas y luego regularizar su autorización (9).

El presente trabajo surge de la inquietud de conocer el uso de los carbapenemes en las Salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema principal

- ¿Cuáles son las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud, de enero a diciembre del 2013?

1.2.2 Problema secundario

- ¿Cuáles son las principales asociaciones antimicrobianas con los carbapenemes?
- ¿Cuál es el consumo con carbapenemes, con respecto al total de pacientes ingresados a las salas de emergencia?
- ¿Cuál es la proporción de cultivos solicitados con respecto a los casos con prescripción de los carbapenemes?
- ¿Cuál es la proporción de rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenemes?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo general

- Describir las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud entre enero a diciembre del 2013.

1.3.2 Objetivos específicos

- Describir las principales asociaciones antimicrobianas con los carbapenemes.

- Determinar el consumo con carbapenemes, con respecto al total de pacientes ingresados a las Salas de Emergencia Adultos el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud utilizando la Metodología DDD de la organización Mundial de la Salud.
- Determinar la proporción de cultivos solicitados con respecto a los casos con prescripción de carbapenemes.
- Determinar la proporción de rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenemes.

1.4 Justificación e importancia de la investigación

En el Perú, son muy pocos los estudios realizados respecto al uso de medicamentos como los carbapenemes, a pesar que la OMS viene impulsando hace un buen tiempo este tipo de investigación, a tal punto de establecer métodos ya estandarizados internacionalmente para recomendar su uso.

1.4.1 Justificación legal

- Lineamientos de Política Sectorial para el periodo 2002 – 2012: 3^{er} Lineamiento: Política de Suministro y Uso Racional de Medicamentos. Ministerio de Salud del Perú (10).
- Política Nacional de Medicamentos, Resolución Ministerial N° 1240-2004/MINSA 24 de diciembre 2004: Promoción del Uso Racional de Medicamentos (11).
- Directiva N°005-GG-ESSALUD-2010 “Normativa de Uso del Petitorio Farmacológico de ESSALUD”, que tiene por finalidad normar la selección y el uso de medicamentos a fin de contribuir a mejorar la calidad de las prestaciones de salud en cada instancia de la institución (12).
- La Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y su programa de control de antimicrobianos tienen dentro de sus objetivos realizar estudios para desarrollar mejores políticas de uso y consumo de antimicrobianos.

1.4.2 Justificación teórica

Desde un punto de vista teórico, el uso excesivo de antibióticos aumenta la resistencia a los antimicrobianos y el número de medicamentos que dejan de ser eficaces para combatir las enfermedades infecciosas. Muchos procedimientos quirúrgicos y los tratamientos antineoplásicos no son posibles sin antibióticos para luchar contra las infecciones. La resistencia prolonga, las enfermedades y las estancias hospitalarias, y llegando a causar la muerte. En especial el uso de los antimicrobianos se ha convertido en los últimos años, en uno de los temas más debatidos y prioritarios en la salud pública descrito por la **Organización Mundial de la Salud** en su nota descriptiva N° 338 (2010) (13), así mismo se ha reconocido el mal uso y el uso excesivo de los antimicrobianos, tal como se expresa en la **Alerta Digemid N°10 – 2011: Resistencia a los Antimicrobianos**: Si no actuamos hoy, no habrá cura mañana (14).

Además la OMS propone proporciona orientaciones de política y apoya a los países para que hagan un seguimiento del uso de los medicamentos, formulen, apliquen y evalúen estrategias nacionales para fomentar el uso racional de los medicamentos (15).

1.4.3 Importancia de la investigación

Es importante determinar los patrones, tendencias y resultados del uso de antimicrobianos, así también como el gasto generado durante todo un año y poder observar las diferencias entre los esquemas de tratamiento.

La población beneficiada de manera directa sería, los pacientes asegurados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por describir un manejo adecuado o no en el uso de los carbapenemes.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

2.1.1 Antecedentes Internacionales

Monroy Ruiz M, et al (2008), realizaron una investigación titulado Estudio prospectivo de adecuación del uso de ertapenem, en el **Hospital Universitario Son Dureta de España**, durante el periodo de junio 2006 - junio 2008, con el objetivo de evaluar el grado de adecuación a los criterios de uso establecidos. Se encontró 210 casos con uso de ertapenem, de los cuales el 73% son tratamientos empíricos y el 27 % de tratamientos es dirigido por antibiograma, edad media de los pacientes es de 67.7 años (rango 24 – 98), hombres 53.8%, duración de tratamiento 7.2 días. En conclusión el uso adecuado fue en el 81% de los casos. Un 18% de los tratamientos no se consideró justificado (16).

Hernandez E, Hidalgo E, Guiu JM, Monteverde J. (2008) realizaron un estudio de utilización de medicamentos en un hospital pediátrico de tercer nivel, **Hospital Universitario Vall d'Hebron - Barcelona**, con el objetivo de evaluar la utilización de los carbapenems en un hospital pediátrico, así mismo analizar el grado de adherencia a las recomendaciones de la Política de Antibióticos del Hospital, encontrando que el patrón de utilización de carbapenems muestra un uso casi exclusivo de meropenem frente a imipenem. Esto puede ser debido a que meropenem presenta menos alteraciones clínicas, tiene menos efectos a nivel del sistema nervioso central y se pueden emplear dosis más altas que en el imipenem. La mayoría de las prescripciones se ajustan a las recomendaciones de la Política de Antibióticos del Hospital (17).

Ikeda Y et al (2012), realizaron un estudio titulado: **Un sistema de permisos para el uso carbapenem reduce la incidencia de bacterias**

resistentes a los medicamentos y el costo de los antimicrobianos en un hospital general en Japón. Con el objetivo de reducir el uso inapropiado y resistencia a los medicamentos, han establecido un sistema de permisos para controlar el uso de carbapenemes en el **Hospital Daiichi Nagoya Cruz Roja japonesa**. En este estudio, se evaluaron retrospectivamente la aplicabilidad del nuevo sistema de permiso en comparación con la del sistema de notificación y el sistema de no control durante 14 meses cada uno. Los dos sistemas de gestión fueron capaces de mantener la densidad total del uso de antibióticos y controlar la aparición de bacterias resistentes a los medicamentos (*P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Los resultados mostraron que el número de recetas carbapenem se redujo drásticamente cuando se aplicó este sistema de permisos. En comparación con el sistema de no control, el costo de los antimicrobianos se redujo en 757.470 dólares para el período de estudio de 14 meses utilizando el sistema de permiso. Estos resultados sugieren que el sistema para controlar el uso de antimicrobianos puede suprimir de manera eficiente la incidencia de bacterias resistentes a los fármacos y los costos médicos en los hospitales (18).

Revisiones hechas por **Jary F. et al (2012)**, realizadas en el **Hospital Universitario de Besancon**, los autores tenían por objetivo evaluar el uso adecuado de los carbapenémicos demostrando en un estudio retrospectivo de más de dos meses, dentro los carbapenem, el 28,3% no cumplía con el criterio de "adecuación de la indicación". Los carbapenemes fueron en su mayoría prescritos empíricamente 60% y con mayor frecuencia para las infecciones pulmonares o infecciones del tracto urinario nosocomiales. Por último, el 66,7% de todas las prescripciones fueron consideradas inapropiadas para uno de los criterios. La tasa de inadecuación oscilaba en torno al 30% para cada criterio (19).

Varios estudios en diferentes partes del mundo han descrito el uso de antimicrobianos en el ambiente hospitalario. Así mismo, otros estudios manifiestan una gran proporción de prescripción inapropiada o

innecesaria, al mismo tiempo de incrementar los costos directos al sistema de salud, además de ser reconocido como la principal razón para el incremento de la resistencia antimicrobiana.

2.1.2 Antecedentes Nacionales

Algunos estudios realizados en el Perú en relación al estudio de utilización de antimicrobianos son:

Arnao L. y Celis J. et al (2006), realizaron un estudio titulado **Consumo, indicación y prescripción de antibióticos de Reserva en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos de adultos del HNERM en el 2006**, publicado en la base de datos de tesis de la **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**, utilizando la metodología DDD de la Organización Mundial de la Salud, donde la edad promedio de los pacientes fueron de 65.2, 58.5 y 62.1 respectivamente, con predominio del sexo masculino, concluyendo que el consumo de antibióticos de reserva es elevado en relación a referencias internacionales, especialmente en cefalosporinas de tercera generación, además en el servicio de cuidados intensivos el consumo total de antibióticos de reserva fue 91.6 DDD/100 camas-día y los antibióticos con mayor consumo fueron Imipenem/Cilastatina y Cefepime, además el consumo del imipenem fue 4.39 DDD/100 camas-día (medicina interna), 2.40 DDD/100 camas-día (cirugía general) y 19.72 DDD/100 camas-día (cuidados intensivos), el consumo del meropenem fue 0.05 DDD/100 camas-día (medicina interna), 0.00 DDD/100 camas-día (cirugía general) y 0.99 DDD/100 camas-día (cuidados intensivos) por especialidad (20).

Wirtz V. et al (2007), realizaron un estudio titulado: **Tendencias en el consumo de antibióticos en ocho países latinoamericanos entre 1997 y 2007**, publicado en la revista Panamericana de Salud Pública, con el objetivo de describir las tendencias en el consumo de antibióticos en ocho países latinoamericanos. Analizaron los datos de las ventas al por menor de antibióticos orales e inyectables (Código J01 de la clasificación

anat6mica, terap6utica y qu6mica [ATC] de la Organizaci6n Mundial de la Salud [OMS]), entre 1997 y el 2007, en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, M6xico, **Per6**, Uruguay y Venezuela. Los resultados en el consumo total de antibi6ticos ha aumentado en **Per6, Venezuela, Uruguay y Brasil**, observ6ndose los mayores incrementos relativos en **Per6 (5,58 DHD, 70,6%)** y Venezuela (4,81 DHD, 43,0%). En M6xico (2,43 DHD; 15,5%) y Colombia (4,10 DHD; 33,7%), el consumo ha disminuido. En Argentina y Chile se observaron grandes reducciones en el consumo de antibi6ticos a mediados de este per6odo. En todos los pa6ses, aument6 el consumo de quinolonas, de forma particularmente pronunciada en Venezuela (1,86 DHD, 28.2%). El mayor aumento del consumo de macr6lidos, lincosamidas y estreptograminas se observ6 en **Per6 (0,76 DHD, 82,1%)**, seguido de Brasil, Argentina y Chile (21).

Pulido J. (2008), realizo un estudio titulado **Estudio de Utilizaci6n de Antibi6ticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - 2008**. Tesis de la Universidad Winner, siendo el objetivo del trabajo, conocer los patrones y tendencias en el uso de los antimicrobianos y sus implicancias econ6micas, en los servicios de hospitalizaci6n del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el a6o 2008. Se utiliz6 el dise6o descriptivo de utilizaci6n de medicamentos, obteniendo informaci6n de la farmacia de hospitalizaci6n. El grupo farmacoterap6utico de mayor uso fueron las quinolonas y el de mayor impacto econ6mico los carbapenemes (Imipenem/Cilastatina 500mg/500mg y Meropenem 500mg). El 6rea de mayor uso y gasto en antibi6ticos fue el servicio de medicina interna, siendo las cefalosporinas de tercera generaci6n las de mayor uso y las de mayor gasto los carbapenemes (Imipenem/Cilastatina 500mg/500mg un 39%), as6 tambi6n el consumo de carbapenemes en el hospital fue de un 3% (22).

Ecker L. et al (2010), realizaron un estudio titulado **Preferencias de uso de antibi6ticos en ni6os menores de cinco a6os por m6dicos de centros de salud de primer nivel en zonas periurbanas de Lima, Per6**.

Con el objetivo de describir las preferencias de uso de antibióticos en niños menores de cinco años por parte del personal médico en centros de salud de nivel primario en tres distritos periurbanos de Lima, entre los meses de julio a diciembre 2010. Se aplicó una encuesta estructurada a 218 médicos generales de tres redes de salud de Lima, que incluía seis casos clínicos típicos en niños menores de cinco años con preguntas acerca del uso de antibióticos en resfrío común, faringitis, neumonía, síndrome obstructivo bronquial y diarrea (acuosa y disentérica). Los resultados mostraron que el 81,6% de los médicos respondió que más de la cuarta parte de los pacientes que atienden son niños menores de cinco años. El 15,6% usaría un antibiótico en el caso de resfrío común. En el caso de disentería, el 90,4% utilizaría antibióticos, de preferencia el trimetoprim-sulfametaxazol (TMP-SMX) y la furazolidona. El 86,2% de los médicos recomendaría un antibiótico para tratar faringitis. Para tratar diarrea acuosa 33% emplearía antibióticos. En el caso de broncoespasmo, 72,9% de los médicos recomendaría un antibiótico y el 98,2% recurriría a un antibiótico en el caso de neumonía. En conclusión existe una aproximación a la prescripción antibiótica que, inclusive, podría encontrarse subestimada, reflejando el problema de **sobre prescripción de antimicrobianos** que, sin duda, contribuye al incremento de la resistencia bacteriana (23).

Cuncio Daniel J. (2010), realizó un estudio titulado **La prescripción de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos en América Latina**. Publicado en la revista Argentina de Microbiología, con el objetivo de evaluar el uso actual de antibióticos en América Latina. Se recolectó la información de tres días, con ayuda de un formulario de datos, por medio de la web con los datos de los pacientes tratados con antibióticos, donde los hospitales participantes procedían de Argentina (n = 9), Bolivia (n = 7), Chile (n = 8), Colombia (n = 16), Costa Rica (n = 2), Ecuador (n = 16), Guatemala (n = 1), Perú (n = 5) y Venezuela (n = 4). De 1.644 pacientes ingresados, 688 recibieron tratamiento con antibióticos en los días del estudio (41,8%) y, 392 casos (57%) se debieron a infecciones

nosocomiales adquiridas. De todas las infecciones, el 22% (151/688) correspondió a un shock séptico; y el 22% (151/688) para la neumonía nosocomial (50/151 [33%], la neumonía asociada al ventilador). En 485 pacientes (70,5%), los cultivos se llevaron a cabo antes de iniciar el tratamiento con antibióticos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron de espectro extendido β -lactamasas *Enterobacteriaceae*, (30,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17%).

Los **carbapenemes (imipenem o meropenem)** fueron los antibióticos prescritos con mayor frecuencia (151/688, 22%), seguido por la vancomicina (103/688, 15%), piperacilina-tazobactam (86/688, 12,5%) y las cefalosporinas de amplio espectro, principalmente cefepima (83/688, 12%). En resumen, **los carbapenémicos** fueron los antibióticos prescritos con más frecuencia en las unidades de cuidados intensivos de los países en mención. (24).

2.2 Bases Teóricas

2.2.1 Generalidades de los Antimicrobianos

Mendoza P. et al (2008) en su libro **Farmacología Médica**, expone que el término “antimicrobiano” se aplica a toda sustancia capaz de matar o inhibir el crecimiento de uno o más microorganismos, sin causar daño al hospedero (25).

Medina J. et al (2000) en su **Guía de antimicrobianos y tratamiento de las infecciones**, expone que dentro del amplio espectro que comprenden los medicamentos, se encuentran los antimicrobianos (ATM), los antimicrobianos deben prevenir o curar las infecciones evitando, con su uso, provocar cambios en la ecología bacteriana, desarrollar resistencias y producir acontecimientos adversos potenciales (26).

Según la *Farmacología Practica: para diplomaturas en ciencias de la salud* de **Ahumada I.** et al (2002), los Antimicrobianos constituyen 2 grupos de fármacos: antibióticos y quimioterápicos. El término antibiótico

fue acuñado por Waksman que lo definió como “toda sustancia química derivada o producida por microorganismos que tiene la capacidad, a bajas concentraciones, de inhibir el desarrollo o de destruir las bacterias u otros microorganismos”. Los compuestos quimioterápicos son productos obtenidos por síntesis orgánica (27).

Según **Chambers H.** In: **Katzung B.** de Farmacología básica y clínica (2007). Se caracterizan por poseer "toxicidad selectiva"; es decir, que no afectan o son relativamente inocuos para las células del hospedador. La actividad específica de los ATM se debe a su selectividad sobre blancos determinados, que son únicos en los microorganismos o más importantes en ellos que en los humanos (28).

Las revisiones de **Calvo J.** et al (2009) sobre Mecanismos de acción de los antimicrobianos, los Antimicrobianos ejercen su acción en algunas de las siguientes estructuras o funciones bacterianas: inhiben la síntesis de la pared celular, alteran la integridad de la membrana citoplasmática, inhiben metabolitos, bloquean la síntesis o las funciones de los ácidos nucleicos (actúan sobre la DNA girasa y RNA polimerasa) e impiden la síntesis proteica (inhibidores de 30 S, 50 S y tRNA) (29).

Según **Ramírez G.** et al (1998) en su Manual de enfermedades infecciosas. Para que una terapia antimicrobiana sea efectiva y llegue a alcanzar una adecuada concentración, debe identificarse el sitio de la infección. Es importante conocer la concentración mínima inhibitoria de un antibiótico sobre determinado patógeno para saber la dosis necesaria que deberá usarse (30). **Chambers H.** (2006), explica que el sistema inmunológico del hospedador se encuentra intacto y activo, basta con un efecto inhibitor mínimo, como el que proporcionan los bacteriostáticos (sustancias que interfieren con el crecimiento o la multiplicación del microorganismo sin ocasionar la pérdida de su viabilidad). Por otro lado, cuando existe inmunodeficiencia se necesita un agente bactericida (produce la muerte de la bacteria) para erradicar la infección (31).

Para **Mendoza P.** et al (**2008**), hay cuatro puntos principales a considerar en la selección del tratamiento de enfermedades infecciosas (25):

- El tipo de infección y la identificación del agente causal
- La susceptibilidad o resistencia del agente causal
- Factores del hospedero
- Factores relacionados con el fármaco.

La concentración del fármaco en el sitio de infección no sólo debe inhibir al microorganismo sino también permanecer por debajo de la concentración que es tóxica para las células humanas considerándose que el microorganismo es sensible. Cuando la concentración inhibidora o bactericida es mayor de la que se puede utilizar con cierto margen de seguridad *in vivo*, se considera que el microorganismo es resistente.

Los Antimicrobianos pueden ser administrados con finalidad profiláctica o terapéutica. Teniendo en cuenta esta consideración, pueden especificarse cuatro categorías:

- a. Pueden ser administrados con finalidad profiláctica. La indicación es considerada profiláctica cuando se indica con sentido preventivo en ausencia de infección, como es el caso de la profilaxis antibiótica prequirúrgica (PAP), para prevenir la infección del sitio quirúrgico.
- b. Pueden ser usados en un tratamiento empírico. Esto implica la aplicación frente a un síndrome en particular sin el conocimiento preciso del microorganismo causante de la infección, como sucede con la neumonía asociada a respirador o la infección del tracto urinario de la comunidad.

- c. El uso del ATM puede estar dirigido a un patógeno en particular. En otras palabras, es conocido el microorganismo causante de la infección, pero su sensibilidad es desconocida.
- d. La terapia antimicrobiana está guiada por la sensibilidad *in vitro*. En este caso, son conocidos tanto la identidad del microorganismo causante de la infección, como su perfil de sensibilidad.

La indicación terapéutica es empírica cuando se utiliza sin conocer el agente etiológico responsable de la misma, y dirigida cuando se ajusta al hallazgo microbiológico.

Las indicaciones profilácticas y empíricas se consideran adecuadas cuando se ajustan a las guías institucionales o a evidencias científicas. Los tratamientos dirigidos se consideran adecuados cuando se ajustan a los hallazgos de la sensibilidad. Además, el fármaco escogido debe ser el más efectivo, el más seguro, el más económico y el menos tóxico para el paciente.

2.2.2 Uso de Antimicrobiano

La **World Health Organization** en su página de internet menciona que el tratamiento rápido con antimicrobianos puede suponer para el paciente infectado la diferencia entre la curación y la muerte o la discapacidad crónica. Desafortunadamente, el uso y el abuso de los antimicrobianos han producido una expansión incesante de los microorganismos resistentes (32).

Debido a su disponibilidad generalizada, a su costo generalmente bajo y a su relativa seguridad, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se utilizan de forma incorrecta. La mejora de las decisiones sobre el uso de los antimicrobianos requiere en última instancia una orientación de las decisiones terapéuticas hechas por los pacientes y los prestadores de atención sanitaria.

Según **Cabrera S. et al (2009)** el uso inapropiado de antimicrobianos es un problema tanto a nivel extra como intrahospitalario. Las principales razones de uso inapropiado en la comunidad es la indicación de antimicrobiano en enfermedades de etiología viral, fundamentalmente a nivel respiratorio, así como la ausencia de regulaciones en la venta y la autoprescripción. En el hospital las causas fundamentales de uso inapropiado son el uso de esquemas de antimicrobiano asociados, el uso de antimicrobiano de amplio espectro y la falta de adecuación del tratamiento al microorganismo cuando éste se identifica (33).

El uso apropiado de ATM es una meta que tiene gran urgencia debido a la inminente crisis concerniente a la emergencia de la resistencia bacteriana.

Rodríguez J. et al (2012), menciona que en la literatura médica se emplea habitualmente el término tratamiento apropiado para referirse a aquel que es activo frente al patógeno causante de la infección, mientras que se reservaría el término de tratamiento adecuado para el que, además de ser apropiado es correcto en dosificación, duración y vía de administración, así como que siga las recomendaciones de tratamiento vigentes, sean externas o locales (34).

2.2.3 Resistencia a los Antimicrobianos

El informe de la **OMS**, titulado *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* (Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia), señala que la resistencia está afectando a muchos agentes infecciosos distintos, pero se centra en la resistencia a los antibióticos en siete bacterias responsables de infecciones comunes graves, como la septicemia, la diarrea, la neumonía, las infecciones urinarias o la gonorrea. Los datos son muy preocupantes y demuestran la existencia de resistencia a los antibióticos, especialmente a los utilizados como “último recurso”, en todas las regiones del mundo, entre estos antimicrobianos se encuentra los Carbapenemes (8).

Si bien los antimicrobianos se utilizan, fundamentalmente, en la comunidad, su uso es mucho más intenso en los hospitales, por lo cual revisten una importancia especial para contener la resistencia a los antimicrobianos. En los hospitales, es fundamental desarrollar sistemas integrados para mejorar el uso de antimicrobianos, reducir la incidencia y la propagación de infecciones hospitalarias e ligar la toma de decisiones de índole terapéutica y con la de suministro farmacéutico.

Según **García P. et al (2003)**. Una cepa resistente se define como aquella que es capaz de multiplicarse en presencia de concentraciones mayores que las alcanzadas con dosis terapéuticas (35).

En general, todos los mecanismos de resistencia pre-existen o se modifican en la naturaleza, ya sea por transferencia de genes de resistencia o por mutaciones, que pueden localizarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Por esto se puede suponer que los agentes antimicrobianos tendrán actividad por un tiempo limitado, según la presión selectiva que este agente antimicrobiano ejerza sobre la población bacteriana. La presión selectiva resulta de la administración de un agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento de microorganismos susceptibles pero selecciona cepas resistentes (naturales o adquiridas) al agente antimicrobiano.

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y aumento en los costos.

2.2.3.1 Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

El surgimiento de infecciones bacterianas multirresistentes es alarmante y conduce a infecciones que pueden ser intratables. El problema se ha presentado tanto para microorganismos grampositivos como para gramnegativos.

Existen dos sistemas principales de clasificación: la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros y su correlación con la clasificación molecular de Ambler.

El mecanismo más importante de resistencia es la inactivación por β -lactamasas, que son enzimas que hidrolizan irreversiblemente el enlace amida del núcleo β -lactámico de los antibióticos β -lactámicos, transformándolos en compuestos inactivos incapaces de ejercer su acción antibiótica. La mayoría de β -lactamasas inactivan ya sea penicilinas o cefalosporinas pero algunas son capaces de inactivar ambos tipos de antibióticos.

Las enzimas que hidrolizan las penicilinas se denominan penicilinasas, así como las que hidrolizan las cefalosporinas se llaman cefalosporinasas, y las enzimas que tiene capacidad de hidrolizar ambos tipos de β -lactámicos se clasifican en β -lactamasas de amplio espectro o espectro ampliado (**BLEA**) en relación al tipo de sustrato sobre el que actúan.

Martín S. et al (2011), Dentro de las β -lactamasas tenemos las β -lactamasas de espectro ampliado (**BLEA**), las cuales van a producir resistencia bacteriana a las amino y carboxipenicilinas, pero con sensibilidad a las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos y las β -lactamasas de espectro extendido (**BLEE**), enzimas que hidrolizan y generan resistencia a β -lactámicos nuevos especialmente oxymino-cefalosporinas y aztreonam (36).

Las BLEE clásicas derivan de las β -lactamasas con actividad fundamentalmente penicilinasas e inhibibles por el ácido clavulánico, así Bush-Jacoby-Medeiros las clasifica como TEM-1, TEM-2 y SHV-1.

Según la clasificación Bush-Jacoby-Medeiros las BLEE han evolucionado a partir de sustituciones de aminoácidos en la penicilinasas, temonieta (TEM), variable sulfidril (SHV) y oxacilina (OXA). Dentro de estas familias de enzimas se encuentran las primeras variantes de BLEE identificadas, las cuales siguen siendo las más prevalentes. Sin embargo, en los últimos años se ha producido una explosión a escala mundial de familias de BLEE de un linaje que no es TEM, no SHV, no OXA, por ejemplo, las familias CTX-M, PER, VEB, GES, TLA y BES, entre otras, hasta alcanzar un número de aproximadamente 150 familias conocidas en la actualidad (36).

Las distintas BLEE confieren un grado de resistencia muy variable. La intensidad de hidrólisis de un determinado antibiótico difiere según las cepas consideradas, pudiendo incluso no tener efecto fenotípicamente detectable en algunos casos en los que únicamente tiene lugar un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI), pero permaneciendo en el intervalo de sensibilidad.

Las bacterias que más comúnmente desarrollan este fenotipo son *Kebsiella spp.* y *E. coli*, sin embargo, cualquier enterobacteria puede ser productora de BLEE, incluyendo *Citrobacter* (36).

2.2.4 Carbapenemes

Debido a su amplio espectro antibacteriano que incluye *Pseudomona aeruginosa*, los carbapenémicos han abierto nuevos horizontes al uso de antibióticos beta lactámico. La aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es un problema serio en la terapia antimicrobiana. Sin embargo, los carbapenemes no muestran gran actividad contra estos organismos altamente resistentes (25).

E.G. Quetglas y J.R. Azanza, en el libro Farmacología básica y clínica de **Velásquez (2008)** manifiesta que los Carbapenemes se caracterizan porque su anillo β -lactámico se encuentra unido a un anillo de cinco componentes, que es insaturado y que contiene un átomo de carbono en sustitución del átomo de azufre típico de las penicilinas (37).

Los fármacos de este grupo presentan un espectro de acción muy amplio, en el que se incluye bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias. Existen pequeñas diferencias entre los componentes actuales del grupo: así, el imipenem es más activo frente a los microorganismos grampositivos, mientras que el meropenem lo es frente a algunos gramnegativos. El ertapenem presenta escasa actividad frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (37).

Fueron descubiertos casi simultáneamente por investigadores de **Beecham Research y Merck Sharp and Dohme**. Los primeros identificaron tres compuestos, **MM4550, MM13902 y MM17880**, a partir de un cultivo de *Streptomyces olivaceus*; tales compuestos y sus derivados se llaman ácidos olivánicos. Por otro lado, Merck Sharp and Dohme aisló la tienamicina, procedente de *Streptomyces Cattleya*.

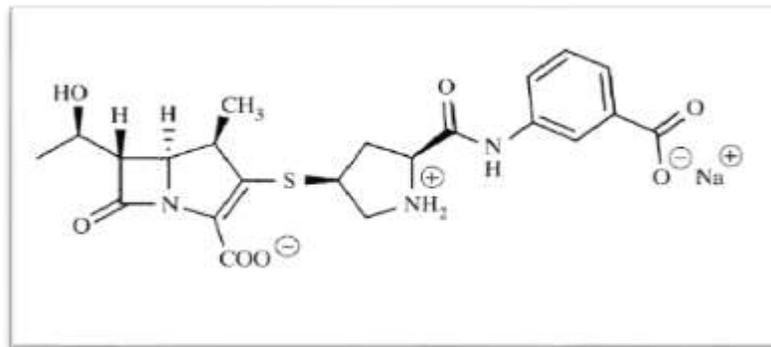
La tienamicina, a pesar de ser químicamente inestable, presentaba una inusual actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo aquellas productoras de β -

lactamasas. Con la intención de obtener mayor estabilidad química fueron investigados derivados semisintéticos de la tienamicina y fue el N-formimidoil-tienamicina (imipenem) en el seleccionado para su desarrollo, siendo el imipenem el primer carbapenem que se usó en clínica humana.

2.2.4.1 ERTAPENEM

- Estructura química.

Figura N° 1: Estructura química del Ertapenem



Sodio (4R, 5S, 6S) -3 - ((3S, 5S) -5 - [(m-carboxifenil) carbamoyl]-3-pirrolidinil} tio) - 6 - [(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-eno-2-carboxilato de metilo.

Fuente: Shah P M, Isaacs R D. Ertapenem, the first of a new carbapenem 2003. Disponible en

<http://jac.oxfordjournals.org/content/52/4/538/F1.large.jpg>

Fórmula: C₂₂H₂₄N₃NaO₇S = 497.5.

Clasificación ATC: **J01DH03**

- Usos y Administración

Según la definición dada por el **The Complete Drug Reference 36th edition** el Ertapenem es un carbapenem beta - lactama

antibacteriano con acciones y usos similares a los de imipenem. Es más estable a la deshidropeptidasa renal, a comparación del imipenem, no será necesario dar con una enzima inhibidor tales como cilastatina. Se utiliza en el tratamiento de infecciones susceptibles incluyendo infecciones intra-abdominales, infecciones ginecológicas agudas, infecciones del tracto urinario, la piel e infecciones cutáneas (incluyendo infecciones del pie diabético), y neumonía adquiridas en la comunidad (38). También se utiliza como profilaxis en cirugía colorrectal.

Ertapenem se administra como sal de sodio, pero las dosis son expresadas en términos de la base; 1,04 g de ertapenem sódico es equivalente a alrededor de 1 g de ertapenem. Para el tratamiento, se administra por infusión intravenosa durante 30 minutos o por inyección intramuscular, en una dosis habitual en adultos de 1 g una vez al día. Para la profilaxis, un 1 g administra por vía intravenosa 1 hora antes del inicio de la cirugía.

Administración en los niños. La dosis de ertapenem para los niños de entre 3 meses a 12 años es 15 mg / kg dos veces al día (hasta un máximo de 1 g al día) administrada por infusión intravenosa durante 30 minutos, en su caso, la vía intramuscular puede ser utilizado.

Administración en caso de insuficiencia renal. Las dosis de ertapenem deben reducirse en los pacientes con insuficiencia renal según aclaramiento de creatinina (CC), En EE.UU se basan en los siguientes datos para la prescripción:

- CC 30 ml o menos por minuto (incluyendo la enfermedad en etapa terminal donde CC es de 10 ml o menos por minuto): 500 mg al día durante Hemodiálisis (adultos): si la dosis de 500 mg se presenta en el período de 6 horas antes de la diálisis, un adicional de 150 mg debe ser administrada después cada sesión.

- Farmacocinética

Después de la infusión intravenosa de ertapenem 1 g más 30 minutos, una concentración plasmática media de 155 mg/ml se alcanza, cayendo a 9 mg/ml después de 12 horas y 1 mg/ml después de 24 horas. Después de la misma dosis por vía intramuscular, una concentración plasmática de 67 mg/L se alcanza después de 2 horas. La biodisponibilidad después de inyección intramuscular es de aproximadamente 90%. Ertapenem se une a más del 90 % a las proteínas plasmáticas. Se distribuye en la leche materna. La vida media plasmática es de aproximadamente 4 horas en adultos y 2,5 horas en niños y en niños de 3 meses a 12 años, la mitad de la vida puede ser prolongada en pacientes con insuficiencia renal.

Ertapenem se metaboliza parcialmente a través de la hidrólisis de su anillo betalactámico por deshidropeptidasa I en un openringed metabolito. Alrededor del 80 % de la dosis se excreta en tanto la orina como fármaco inalterado y el metabolito. Alrededor del 10 % se excreta en las heces. Ertapenem se elimina por hemodiálisis.

- Acción antimicrobiana

Ertapenem se informó a ser un poco más activo in vitro que imipenem, pero tiene un espectro de actividad más estrecho y no es activo contra *Acinetobacter* o *Pseudomonas aeruginosa*.

- Efectos adversos y precauciones.

Ertapenem es más estable a deshidropeptidasa renal I que el imipenem y cilastatina.

Los efectos adversos más comunes con el uso de Ertapenem han sido diarrea, complicaciones de la infusión intravenosa, náuseas, alteraciones de la función hepática.

- Interacciones

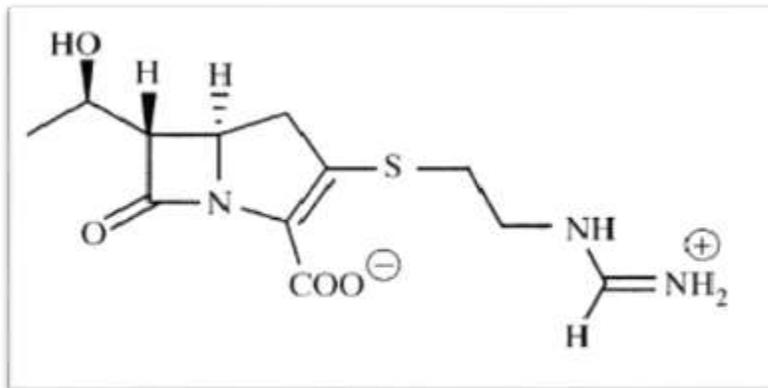
Probenecid inhibe la excreción renal de ertapenem aumentando de este modo sus concentraciones plasmáticas y prolongando su vida media de eliminación.

Antiepilépticos. Para los informes de las concentraciones plasmáticas de valproato se redujo (a veces con pérdida del control de las convulsiones) atribuido a ertapenem.

2.2.4.2 IMIPENEM

- Estructura química

Figura N° 2: Estructura química del Imipenem



(5R, 6S) -6 - [(R) - 1 - hidroxietil] - 3 - (2 - iminomethylaminoethylthio) - 7 - oxo - 1 - azabicyclo [3.2.0] monohidrato de ácido hept - 2 - eno - 2 – carboxílico

Fuente: Shah P M, Isaacs R D. Ertapenem, the first of a new carbapenem 2003. Disponible en <http://jac.oxfordjournals.org/content/52/4/538/F1.large.jpg>

- Fórmula: C₁₂H₁₇N₃O₄S, H₂O = 317.4
- Clasificación ATC: **J01DH51**

- Usos y Administración

Según la definición dada por el **The Complete Drug Reference 36th edition** el Imipenem es un carbapenem beta - lactama antibacteriana, que difieren de las penicilinas en que el 5 – miembros anillo es insaturado y contiene un átomo de carbono en lugar de un átomo de azufre. Desde imipenem se metaboliza en el riñón por el deshidropeptidasa I por eso siempre se da con cilastatina, un inhibidor de la enzima; esto aumenta las concentraciones urinarias de fármaco activo y fue encontrado para proteger contra la nefrotoxicidad de la alta dosis de imipenem (38).

El imipenem se utiliza para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles. Estos incluyen infecciones en pacientes inmunocomprometidos (con neutropenia), infecciones intra - abdominales, infecciones óseas y articulares, infecciones de piel y de tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto biliar, la neumonía adquirida en el hospital, y septicemia. También puede ser utilizado para el tratamiento de la gonorrea y profilaxis de la infección quirúrgica.

Imipenem se puede utilizar como parte de un régimen de múltiples fármacos para el tratamiento de la inhalación y el ántrax gastrointestinal. No está indicado para las infecciones del SNC. Las preparaciones comerciales de imipenem y cilastatina contienen, como sal de sodio, en una relación de 1 a 1. Las dosis de la combinación se expresan en términos de la cantidad de imipenem anhidro.

El imipenem se administra por infusión intravenosa o profunda inyección intramuscular. Cuando se administra por vía

intravenosa, dosis de 250 o 500 mg se infunden más de 20 a 30 minutos, y la dosis de 750 mg o 1 g durante 40 a 60 minutos.

La dosis intravenosa habitual en adultos y niños que pese más de 40 kg es de 1 a 2 g al día en el partido dosis cada 6 u 8 horas, dependiendo de la gravedad de la infección, aunque hasta una dosis máxima diaria de 4 g o 50 mg/kg se ha dado en las infecciones que amenazan la vida.

Administración en niños. Los niños de 3 meses o más y de menos de 40 kg se pueden administrar 15 a 25 mg/kg cada 6 horas por infusión intravenosa, la dosis total diaria no debe por lo general superior a 2 g. Las dosis más altas de hasta 4 g al día se les ha dado a los niños con moderadamente susceptible Infección por *Pseudomonas aeruginosa*, hasta 90 mg/kg al día se ha dado a los niños mayores con fibrosis quística. Los recién nacidos y los bebés de hasta 3 meses de edad se puede dar las siguientes dosis: 4 semanas a 3 meses de edad, 25 mg/kg cada 6 horas, 1 a 4 semanas de edad, 25 mg/kg cada 8 horas; hasta 1 semana de edad, 25 mg/kg cada 12 horas.

Para la profilaxis de la infección quirúrgica en adultos, imipenem 1 g se puede administrar por vía intravenosa en la inducción de la anestesia, seguido por otros 1 g tres horas más tarde, con dosis adicionales de 500 mg en 8 y 16 horas después de la inducción si es necesario. Imipenem se puede administrar por vía intramuscular en adultos con infecciones leves a moderadas en dosis de 500 o 750 mg cada 12 horas. Una sola dosis de 500 mg por vía intramuscular puede darse en la gonorrea no complicada.

Administración en caso de insuficiencia renal. Las dosis de imipenem debe reducirse en los pacientes con insuficiencia renal, en el Reino Unido, los siguientes datos son las dosis

intravenosas máximas recomendadas basado en el aclaramiento de creatinina (CC):

- CC 31 a 70 ml / minuto: 500 mg cada 6 a 8 horas
- CC 21 a 30 ml / minuto: 500 mg cada 8 a 12 horas
- CC 6 a 20 ml / minuto: 250 mg (o 3,5 mg / kg, lo que es la más baja) cada 12 horas o de vez en cuando 500 mg cada 12 horas
- CC 5 ml / minuto o menos: sólo se deben administrar imipenem si hemodiálisis se inicia dentro de 48 horas

El imipenem y cilastatina se eliminan del cuerpo mediante hemodiálisis y las dosis deben administrarse después de una sesión de diálisis y después cada 12 horas.

- Farmacocinética

Imipenem no se absorbe apreciablemente al tracto gastrointestinal y se da parenteralmente. Imipenem se excreta principalmente en la orina por filtración glomerular y secreción tubular, se somete parcial metabolismo en los riñones por deshidropeptidasa I, una enzima en el borde en cepillo de los túbulos renales, a inactivos, metabolitos nefrotóxicos, con sólo 5 a 45 % de la dosis se excreta en la orina en forma inalterada.

El imipenem se da con cilastatina sódica, un inhibidor de la deshidropeptidasa I. Las concentraciones urinarias de imipenem y cilastatina no afectan a las concentraciones séricas de imipenem.

La farmacocinética de imipenem y cilastatina son similar y ambos tienen semividas plasmáticas de aproximadamente 1 horas; vidas medias, especialmente los de cilastatina, pueden estar prolongada en los recién nacidos y en pacientes con insuficiencia renal.

Cuando imipenem con cilastatina se da en dosis de 500 o 750 mg por vía intramuscular, el pico plasmático del imipenem llega a concentraciones de 10 y 12 mg/ml, respectivamente, se

consiguen a aproximadamente 2 horas y los resultados de absorción prolongados en plasma – imipenem concentraciones superiores a 2 mg/ml para 6 a 8 horas. La biodisponibilidad de imipenem después de una aplicación intramuscular es de aproximadamente 75%. Hasta 20% de imipenem y el 40% de cilastatina se une a proteínas plasmáticas. Imipenem se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, fluidos y cruza la placenta.

La información sobre la penetración en el LCR es limitada, pero las concentraciones parecen ser relativamente bajo.

Cuando se administra con cilastatina aproximadamente el 70% de una dosis intravenosa de imipenem se recupera sin cambios en la orina dentro de 10 horas. Un total de 50% de una dosis intramuscular se recupera en la orina y las concentraciones urinarias por encima de 10 mg/ml se mantienen durante 12 horas después de una dosis de 500 o 750 mg. Cilastatina es también excreta principalmente en la orina, como la mayoría de las drogas y aproximadamente 12 % como cilastatina N - acetilo.

Tanto imipenem y cilastatina se eliminan por hemodiálisis. Aproximadamente el 1% de imipenem se excreta a través de la bilis en el heces.

- **Acción antimicrobiana**

El imipenem es bactericida y actúa de manera similar a las penicilinas mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. Tiene un muy amplio espectro de actividad in vitro, incluyendo actividad contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas organismos aeróbicos y anaeróbicos, y es estable a la hidrólisis por beta -lactamasas producidas por la mayoría de bacterias.

Cilastatina, el inhibidor de la enzima dada con imipenem, no parece tener actividad antibacteriana.

La mayoría de los cocos Gram-positivos son sensibles a imipenem incluyendo la mayor parte estreptococos, y ambos penicilinas no productor de penicilinas estafilococos, aunque su actividad contra el resistente a la meticilina *Staphylococcus aureus* es variable. Imipenem tiene buena a moderada actividad frente a *Enterococcus faecalis*, pero la mayoría *E. faecium* son resistentes. *Nocardia*, *Rhodococcus*, y *Listeria spp.* también son sensibles. Entre las bacterias Gram-negativas, imipenem es activa contra muchas de las enterobacterias como *Citrobacter* y *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* y *Yersinia spp.* Su actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* es similar a la de ceftazidima.

Imipenem también es activo contra *Acinetobacter spp.* y *Campylobacter jejuni*, y también contra *Haemophilus influenzae* y *Neisseria spp.*, incluyendo beta - lactamasa cepas productoras. Muchas bacterias anaeróbicas, incluyendo *Bacteroides spp.*, son sensibles a imipenem, pero *Clostridium difficile* es sólo moderadamente susceptibles. Imipenem no es activo contra *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp.*, Hongos o virus.

Se han notificado casos de antagonismo entre imipenem y otras beta-lactamas in vitro. Imipenem y aminoglucósidos a menudo actúan de forma sinérgica contra algunos aislados de *Ps. aeruginosa*. Imipenem es un potente inductor de beta-lactamasas de algunas bacterias Gram-negativas, pero generalmente permanece estable a ellos. Se ha informado que la resistencia adquirida en *Ps. aeruginosa* durante el tratamiento con imipenem.

- Efectos adversos

Imipenem siempre se da con el inhibidor de la enzima cilastatina y por lo tanto la experiencia clínica se refiere a la combinación.

Efectos adversos con imipenem - cilastatina son similares en general a los que tienen otros betalactámicos como son hipersensibilidad, reacciones como erupciones en la piel, urticaria, eosinofilia, fiebre y, rara vez, se puede producir anafilaxia.

Los efectos gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea, decoloración de dientes o lengua y alteraciones del gusto.

Superinfección con organismos no susceptibles, como *Enterococcus faecium*, cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia adquirida, y *Candida* también puede ocurrir. Puede desarrollar colitis pseudomembranosa, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se han reportado en raras ocasiones. El aumento de las enzimas hepáticas y alteraciones en los parámetros hematológicos, incluidas una prueba de Coombs positiva, han sido señalado.

Las reacciones locales tales como dolor o tromboflebitis pueden ocurrir después de la inyección. Ataques o convulsiones han sido reportados con imipenem - cilastatina, especialmente en pacientes con una historia de las lesiones del sistema nervioso central y / o la función renal deficiente, pero a veces en aquellos sin factores predisponentes para las convulsiones determinado las dosis recomendadas. Trastornos mentales y confusión también han sido reportados.

Cilastatina ha protegido contra la nefrotoxicidad observada con altas dosis de imipenem dadas experimentalmente a animales. Una coloración rojiza inocua de la orina se ha observado en niños.

- Precauciones

Imipenem-cilastatina no se debe administrar a los pacientes si se sabe que es hipersensible a la misma, y se debe dar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a penicilinas, cefalosporinas u otros betalactámicos ya de la posibilidad de sensibilidad cruzada. Debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de insuficiencia renal y reducir la dosis en forma adecuada. Particular atención es necesaria en pacientes con trastornos del SNC tales como la epilepsia.

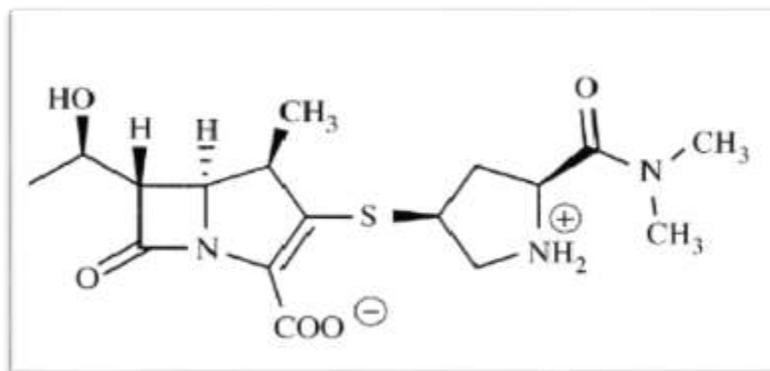
- Interacciones

Se han reportado convulsiones en pacientes tratados con ganciclovir con imipenem-cilastatina.

2.2.4.3 MEROPENEM

- Estructura química

Figura N° 3: Estructura química del Meropenem



(4R, 5S, 6S) -3 - [(3S, 5S)-5-Dimethylcarbamoylpyrrolidin-3- ilitio] -6 - [(R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicclo [3.2.0] trihidrato hept-2-eno-2-carboxílico.

Fuente: Shah P M, Isaacs R D. Ertapenem, the first of a new carbapenem 2003. Disponible en <http://jac.oxfordjournals.org/content/52/4/538/F1.large.jpg>

- Fórmula: C₁₇H₂₅N₃O₅S,3H₂O = 437.5

- Clasificación ATC: **J01DH02**

- Usos y Administración

Según la definición dada por el **The Complete Drug Reference 36th edition** el Meropenem es un carbapenem beta - lactama antibacteriana con acciones y usos similares a los del imipenem (38). Es más estable a la deshidropeptidasa renal, en comparación al imipenem y no será necesario dar con una enzima inhibidor tales como la cilastatina. Se utiliza en el tratamiento de infecciones susceptibles incluyendo infecciones intra-abdominales, infecciones ginecológicas, meningitis,

infecciones de las vías respiratorias (incluso en pacientes con fibrosis quística), septicemia, infecciones de la piel, infecciones del tracto urinario, e infecciones en pacientes inmunodeprimidos. El meropenem se administra por vía intravenosa como trihidrato, pero las dosis se expresan en términos de la cantidad de meropenem anhidro, 1.14 g de meropenem trihidrato es equivalente a alrededor de 1 g de meropenem anhidro. Se da por inyección lenta durante 3 a 5 minutos o por infusión durante 15 a 30 minutos en una dosis habitual para adultos de 0,5 a 1 g cada 8 horas. Una dosis de 2 g cada 8 horas es dada para la meningitis, las dosis de hasta 2 g cada 8 horas también se han utilizado en la fibrosis quística.

Administración en los niños. El uso de meropenem es licenciado en tanto en el Reino Unido y los EE.UU. con las siguientes dosis; para los lactantes y niños mayores de 3 meses, mayor de edad y con un peso inferior a 50 kg la dosis habitual es de 10 a 20 mg/kg cada 8 horas. Se da una dosis de 40 mg/kg cada 8 horas en meningitis; las dosis de 25 y 40 mg/kg cada 8 horas vienen siendo utilizadas en niños de 4 a 18 años con fibrosis quística. Además, la BNFC sugiere las siguientes dosis para los menores 3 meses de edad:

- recién nacidos menores de 7 días de edad: 20 mg/kg cada 12 horas (o 40 mg/kg cada 12 horas en infecciones graves y en meningitis)
- neonatos 7 a 28 días de edad: 20 mg/kg cada 8 horas (o 40 mg/kg cada 8 horas en infecciones graves y en la meningitis)
- Los bebés de 1 a 3 meses de edad : 10 mg/kg cada 8 horas (o 20 mg/kg cada 8 horas en infecciones graves; 40 mg/kg cada 8 horas en la meningitis)

Administración en caso de insuficiencia renal. Las dosis de meropenem deben reducirse en los pacientes con insuficiencia renal.

Las dosis se pueden administrar para adultos basado en el aclaramiento de creatinina (CC):

- CC 26 a 50 ml / minuto: la dosis normal administrada cada 12 horas
- CC 10 a 25 ml / minuto: la mitad de la dosis habitual cada 12 horas
- CC de menos de 10 ml / minuto: la mitad de la dosis habitual cada 24 horas
- Los pacientes de hemodiálisis: la dosis habitual después de la sesión de diálisis.

- **Farmacocinética**

Después de la inyección intravenosa de meropenem 0,5 y 1 g dentro de los 5 minutos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al alrededor 50 y 112 mg/ml respectivamente. Las mismas dosis de infusión durante 30 minutos producen picos, las concentraciones plasmáticas de 23 y 49 mg/ml, respectivamente.

Meropenem tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 hora, lo que puede ser prolongada en pacientes con deterioro de insuficiencia renal y también es algo más prolongada en los niños.

Meropenem se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y fluidos, incluyendo el LCR y la bilis. Se une en un 2% a las proteínas plasmáticas. Es más estable a la deshidropeptidasa renal I que el imipenem y se excreta principalmente en la orina por secreción tubular y filtración glomerular.

Alrededor del 70 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante un período de 12 horas y las concentraciones urinarias por encima de 10 mg/ml se mantienen durante un

máximo de 5 horas después de una dosis de 500 mg. Meropenem presenta un metabolito (ICI - 213689), que es inactivo y se excreta en la orina.

Meropenem se elimina por hemodiálisis.

- Acción antimicrobiana

Meropenem es ligeramente más activo que el imipenem frente a enterobacterias y ligeramente menos activa contra organismos Gram-positivos.

- Efectos adversos y precauciones

El meropenem es un fármaco que presenta pocos efectos adversos. Los más frecuentes, que tienen lugar en menos del 1% de los pacientes, son diarrea, náuseas/vómitos, cefaleas, prurito, rash, apnea y constipación. Otras reacciones adversas son algunas reacciones locales en el lugar de la inyección (edema, inflamación, dolor) así como flebitis y tromboflebitis. En algunos casos, puede producirse una elevación pasajera y de poca relevancia clínica de las transaminasas, así como elevaciones de la urea y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Se han reportado anemias en > 1% de los pacientes tratados con meropenem. Otras reacciones hematológicas observadas en <1% pero en más del 0.2% son eosinofilia, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemoperitoneo, leucopenia, melena, disminución o prolongación del tiempo de sangrado, trombocitopenia, trombocitosis y pruebas de Coombs directa e indirecta positivas. Finalmente otras reacciones adversas observadas en <1% pero en más del 0.1% son distensión abdominal, dolor abdominal, dolor torácico, shock, fiebre, dolor de espalda, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, taquicardia sinusal, hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio, síncope, embolia pulmonar, moniliasis oral,

anorexia, ictericia colestásica, flatulencia, edema periférico, hipoxia, insomnio, agitación/delirio, confusión, mareos, nerviosismo, parestesias, alucinaciones, somnolencia, ansiedad, depresión, disnea, urticaria, diaforesis, disuria, e insuficiencia renal

La colitis pseudomembranosa es una condición que se ha observado con casi todos los antibacterianos, incluyendo el meropenem. Esta condición oscila entre leve o potencialmente fatal, por lo que se deberán tomar precauciones en los pacientes que presenten diarrea tras la administración de antibióticos o fármacos antibacterianos

- Interacciones

Probenecid inhibe la excreción renal de meropenem aumentando de este modo sus concentraciones plasmáticas y prolongando su vida media de eliminación.

Antiepilépticos. Para los informes de las concentraciones plasmáticas de valproato se redujo (a veces con pérdida del control de las convulsiones).

2.2.4.4 Espectro antibacteriano de los carbapenemes

La Guía de Tratamiento Antimicrobiano de Sanford. 43 ed. 2013, (tabla N° 1 y N° 2) pone en mención que la elección de un agente antibacteriano se debe hacer teniendo en cuenta los patrones locales/institucionales de susceptibilidad del microorganismo y resistencia a los medicamentos (39).

Tabla N° 1: Espectro antibacteriano de los Carbapenemes

microorganismo	Carbapenemes		
	Ertapenem	Imipenem	Meropenem
GRAM-POSITIVOS:			
<i>Strep</i> , Grupos A, B, C, G	+	+	+
<i>Strep. pneumoniae</i>	+	+	+
<i>Streptococcus viridans</i>	+	+	+
<i>Strep. milleri</i>	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	+	±
<i>Enterococcus faecium</i>	0	±	0
<i>Staph. aureus</i> (SASM)	+	+	+
<i>Staph. aureus</i> (SARM)	0	0	0
<i>S. aureus</i> (SARM-AC)	0	0	0
<i>S. epidermidis</i>	+	+	+
<i>C. jeikeium</i>	0	0	
<i>L. monocytogenes</i>	±	+	+
ANAEROBIOS:			
<i>Actinomyces</i>	+	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	+	+
<i>P. melaninogenica</i>	+	+	+
<i>Clostridium difficile</i>	+	+	+
<i>Clostridium (no difficile)</i>	+	+	+
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	+	+	+
<i>Peptostreptococcus sp</i>	+	+	+

+ = Generalmente susceptibles; ± = sensibilidad/resistencia variables; 0 = por lo general resistente, blanco = no hay datos.

Fuente: Gilbert Dn, Moellering Rc, Eliopoulos Gm, Sande Ma. Guía de Tratamiento Antimicrobiano de Sanford. 43 ed. Estados Unidos de Norteamérica: Antimicrobial Therapy. 2013.

Tabla N° 2: Espectro antibacteriano de los Carbapenemes

microorganismo	Carbapenemes		
	Ertá	Imi	Mero
GRAM-NEGATIVOS:			
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+
<i>M. catarrhalis</i>	+	+	+
<i>H. influenzae</i>	+	+	+
<i>E. coli</i>	+	+	+
<i>Klebsiella sp.</i>	+	+	+
<i>E. coli/Klebs sp. BLEE+</i>	+	+	+
<i>E. coli/Klebs sp. KPC+</i>	0	0	0
<i>Enterobacter sp.</i>	+	+	+
<i>Serratia sp.</i>	+	+	+
<i>Salmonella sp.</i>	+	+	+
<i>Shigella sp.</i>	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+
<i>Providencia sp.</i>	+	+	+
<i>Morganella sp.</i>	+	+	+
<i>Citrobacter sp.</i>	+	+	+
<i>Aeromonas sp.</i>	+	+	+
<i>Acinetobacter sp.</i>	0	±	±
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	+	+
<i>B. (Ps.) cepacia</i>	0	0	+
<i>S. (X.) maltophilia</i>		0	
<i>Y. enterocolitica</i>	0	+	0
<i>Legionella sp.</i>	0	0	0
<i>P. multocida</i>	+	+	
<i>H. ducreyi</i>			
VARIOS:			
<i>Chlamydophila sp.</i>	0	0	0
<i>M. pneumoniae</i>	0	0	0

+ = Generalmente susceptibles; ± = sensibilidad/resistencia variables; 0 = por lo general resistente, blanco = no hay datos.

Fuente: Gilbert Dn, Moellering Rc, Eliopoulos Gm, Sande Ma. Guía de Tratamiento Antimicrobiano de Sanford. 43 ed. Estados Unidos de Norteamérica: Antimicrobial Therapy. 2013.

2.2.5 Establecimiento de la Dosis diaria definida (DDD)

Laporte JR en la publicación dada en el libro **Principios de epidemiología del medicamento**, describe que para superar las dificultades derivadas de la medición del consumo según el gasto, o según el número de unidades, se ha definido una unidad de consumo de medicamentos conocida como la «dosis diaria definida» (DDD) (40).

Ésta es la unidad utilizada por el Nordic Council on Medicines y posteriormente recomendada por el Drug Utilization Research Group europeo.

La DDD, unidad diferente para cada fármaco, es la dosis media diaria supuesta de un fármaco, cuando se usa en su indicación principal. La DDD no es más que una unidad técnica internacional de medida del consumo de medicamentos, que se establece de manera arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas y las recomendaciones del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada con cada producto.

Las directrices para establecer la DDD son las siguientes:

- siempre que sea posible, se expresará en forma de peso de sustancia activa;
- por razones prácticas la DDD se basa en el uso en adultos, excepto para ciertos fármacos utilizados exclusivamente en niños;
- cuando la dosis inicial del fármaco administrado es distinta de la dosis de mantenimiento, la DDD corresponde a esta última;
- para fármacos administrados para profilaxis y para tratamiento, la DDD se refiere a la dosis terapéutica; sin embargo, si la administración profiláctica es la principal indicación del medicamento, la DDD corresponde a esta última;

- para fármacos administrados en dosis distintas según la vía de administración, se establecen distintas DDD: una para la vía oral, otra para la vía parenteral, etc.

En general, el número de DDD consumidas en un país o en una región o en un centro determinado se expresa por 1.000 habitantes y por día. Este parámetro proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco. De hecho, es importante recordar que la DDD no es más que una unidad técnica de medida que permite estudios comparativos de consumo en distintos países y dentro del mismo país en distintos períodos de tiempo, independientemente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas.

2.2.5.1 Cálculo del consumo en DDD

La información sobre consumo de medicamentos obtenida de las fuentes habituales (sistemas de seguridad social, autoridades sanitarias, etc.) se expresa habitualmente como el número de unidades de cada presentación facturadas o vendidas. Su transformación en DDD se hace del modo siguiente:

$$\text{N}^{\circ} \text{ de DDD} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de unidades vendidas o consumidas durante un periodo de tiempo expresado en mg del fármaco}}{\text{DDD en mg}}$$

2.2.5.2 Cálculo del consumo en hospitales

Se aplican las mismas reglas pero se expresa el consumo en forma de DDD/100 camas-día. La cifra resultante es una estimación cruda de la probabilidad de que un paciente sea tratado con un determinado medicamento durante su estancia hospitalaria, o del porcentaje de

pacientes tratados con un fármaco determinado durante un cierto período de tiempo. Se utiliza la fórmula siguiente:

$$\text{DDD} / 100 \text{ camas} - \text{día} = \frac{\text{consumo de un determinado fármaco en mg durante un período «a»}}{\text{DDD en mg n}^\circ \text{ de días incluidos en el período «a»} \times \text{n}^\circ \text{ de camas} \times \text{índice de ocupación}} \times 100$$

2.2.5.3 Ventajas y limitaciones de la DDD

Las ventajas de la DDD sobre las demás unidades del consumo mencionadas en apartados anteriores son las siguientes:

- Permite hacer comparaciones de un período a otro dentro de un mismo país sin que los resultados resulten afectados por los cambios de precios o de presentaciones.
- Permite hacer comparaciones internacionales sin que los resultados resulten afectados por las diferencias de precios o de presentaciones.
- Da una idea sobre la proporción de población tratada.

A pesar de que la DDD es una unidad de consumo de medicamentos con muchas ventajas sobre otras unidades (valor económico, número de unidades vendidas, etc.), presenta algunas limitaciones que se deben tener en cuenta cuando se interpretan los resultados de un estudio en el que se haya utilizado dicha unidad:

- a menudo existe amplia variabilidad interindividual en la dosis prescrita y/o tomada;
- a veces un mismo fármaco tiene más de una indicación, con dosis diferentes para cada una;
- no todos los fármacos vendidos son consumidos (esta limitación sólo se aplicaría cuando los datos son de ventas, y no de consumo);

- no equivale necesariamente a la dosis media prescrita;
- no equivale necesariamente a la dosis media ingerida;
- a veces el denominador no es necesariamente toda la población
- en comparaciones internacionales hay que tener en cuenta la estructura de la población de los países comparados;
- en general, salvo excepciones (fármacos utilizados de manera continua como por ejemplo contraceptivos, insulina, etc.), sólo indica el número medio de pacientes tratados en un día, y finalmente,
- es poco útil para reflejar el consumo de medicamentos cuando las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos constituyen una parte importante del mercado.

2.3 Definición de Términos Básicos:

- **Antimicrobiano:** Son sustancias químicas sustancia capaz de matar o inhibir el crecimiento de uno o más microorganismos, sin causar daño al hospedero (37). Pueden ser naturales, sintéticas o semisintéticas.
- **Amplio espectro:** Es el antimicrobiano que tiene una acción antimicrobiana amplia, es decir ataca a varios grupos de bacterias, hongos o virus (41).
- **Bactericida:** Es cuando el antimicrobiano destruye al germen, es decir mata bacterias (41), son bactericidas típicos las betalactamasas y los aminoglucósidos.
- **Bacteriostático:** Detiene el metabolismo bacteriano o sea que inhibe o impide el crecimiento de las bacterias, pero estas permanecen viables (41). Son bacteriostáticos el cloranfenicol, tetraciclinas y sulfonamidas.
- **Carbapenemes:** Se caracterizan porque su anillo β -lactámico se encuentra unido a un anillo de cinco componentes, que es insaturado y que contiene un átomo de carbono en sustitución del átomo de azufre típico de las penicilinas (37).

Los fármacos de este grupo presentan un espectro de acción muy amplio, en el que se incluye bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias. Existen pequeñas diferencias entre los componentes actuales del grupo: así, el imipenem es más activo frente a los microorganismos Gram positivos, mientras que el meropenem lo es frente a algunos gramnegativos. El ertapenem presenta escasa actividad frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (37).

- **Estudios de utilización de medicamentos:** Según la definición de la OMS, los que analizan la comercialización, distribución y uso de fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes (32).
- **Gram positivos:** Los microorganismos Gram positivos son los que se tiñen con la tinción de Gram debido a sus características estructurales (41), son más pequeños que los Gram negativos, su pared celular contiene más del 60% de mucopéptidos, su cápsula muy delgada con un espesor de 15 a 20 milimicrones.
- **Gram negativos:** Los microorganismos Gram negativos no se tiñen con la tinción de Gram, se caracterizan por tener una pared celular muy gruesa que contiene gran cantidad de lipoproteínas y pocos mucopéptidos (10%) está cubierta por una membrana externa de lipopolisacáridos con múltiples poros (41).
- **Medicamento:** Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de uno o más principios activos, que puede o no contener excipientes, que es presentado bajo una forma farmacéutica definida, dosificado y empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado (42).

- **Prescripción:** La prescripción médica es el resultado de un proceso lógico-deductivo mediante el cual el prescriptor, a partir del conocimiento adquirido, escucha el relato de síntomas del paciente, realiza un examen físico en busca de signos, concluye en una orientación diagnóstica y toma una decisión terapéutica. Esta decisión implica indicar medidas como el uso de medicamentos, lo cual es plasmado en una receta médica (42).
- **Resistencia a los antimicrobianos:** Es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Los microorganismos resistentes (entre ellos las bacterias, los virus y algunos parásitos) son inmunes a los efectos de los antimicrobianos, como los antibióticos, los antivíricos o los antipalúdicos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas. La resistencia es una consecuencia del uso de los antimicrobianos, y en particular de su abuso, y surge por mutación del microorganismo o adquisición de genes de resistencia.) (15).
- **Uso racional:** Uso racional de los medicamentos se entiende su uso correcto y apropiado. Para que haya un uso racional, el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis debida durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad (13).

CAPÍTULO III:

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Investigación

3.1.1 Método de Investigación

Este estudio observacional, propone la ejecución de un Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM), como un estudio de prescripción – indicación.

En el estudio de prescripción – indicación, se describe las indicaciones en las que se utiliza el antimicrobiano seleccionado.

En el estudio se describirá las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de un año, entre enero a diciembre del 2013.

3.1.2 Técnica de investigación

Es un estudio de carácter descriptivo – observacional, en el que el investigador no determina la asignación del tratamiento farmacológico, sino que se limita a registrar los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, es decir lo que ocurre en la realidad, de corte transversal. Además, es un estudio retrospectivo, ya que este tipo de procedimiento es el que presenta menor complejidad a la hora de obtener los antecedentes, porque se revisa el tratamiento farmacológico de los pacientes después de que lo hayan recibido.

3.1.3 Diseño de la investigación

Diseño no experimental, porque se realiza sin manipular deliberadamente las variables; los que se hace en este tipo de investigación es registrar los datos.

3.2 Población y muestreo de la investigación

El estudio se realizó en las salas de emergencia del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins, ubicado en la Av. Salaverry s/n Lima – Peru perteneciente a Essalud, entre los meses de enero a diciembre 2013.

Las salas de emergencia cuenta con tópicos de alivio, tópicos de medicina, tópicos de cirugía, tópicos de traumatología, shock trauma, y sala de observación implementada con un total de 148 camas estructurales, además de un tópicos externo de urgencias de nefrología.

El total de atenciones por los tópicos de emergencia para el año 2013 fue de 148963 atenciones, con un promedio por día de 408.12 pacientes atendidos (43).

El promedio de camas ocupadas para el años 2013 fue 193.09, el porcentaje por día de camas ocupadas fue de 130.47% (43).

3.2.1 Población de estudio

La población está constituida por todos los pacientes que ingresaron a las salas de emergencia del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins de Essalud entre los meses de enero a diciembre 2013.

3.2.2 Muestra de estudio

Para el estudio de consumo:

Se incluirá la totalidad de unidades de carbapenemes dispensadas por el servicio de farmacia a los pacientes atendidos en el servicio de emergencia adultos en el durante el periodo de enero a diciembre 2013.

Para el estudio de prescripción – indicación:

Con la base de datos proporcionada por el departamento de Farmacia del HNERM correspondiente a los pacientes atendidos por servicio de emergencia adultos, se tiene que durante el periodo de enero a diciembre 2013 se prescribió a 104 pacientes ertapenem, 456 pacientes Meropenem y 1310 pacientes imipenem + cilastatina (44).

Fórmula para tamaño muestral para una proporción en una población finita:

$$n = \frac{N Z^2 x pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 x pq}$$

Donde:

N: tamaño de la población

Z: es el nivel de confianza 95%

p: es la variabilidad positiva

q: es la variabilidad negativa (p + q = 1)

d: es la precisión

n: es el tamaño de la muestra

Con un nivel de confianza del 95% (1.96), un error de muestreo (precisión) igual a 0.07, y asumiendo una prevalencia 50%, se calculó un tamaño de muestra de 69 pacientes prescritos con ertapenem, 138 pacientes prescritos con meropenem, y 171 pacientes con imipenem + cilastatina, obteniendo un tamaño de muestra total de 378 casos.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes que ingresaron a las salas de emergencia adultos del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins a quienes se prescribió carbapenemes por lo menos una dosis.
- 2) Pacientes mayores de 18 años

3.3 Variables de investigación

Se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de variables:

3.3.1 Variables de uso:

Edad (años)

Sexo

Tiempo de hospitalización (días)

3.3.2 Variables de prescripción:

Diagnóstico de Ingreso

Diagnóstico de Infección

Antimicrobianos utilizados

Tiempo de utilización de antimicrobiano (días)

Consumo de antibiótico (Dosis Diaria Definida)

Consumo de Carbapenemes

3.3.3 Operacionalización de variables (Anexo 3)

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

- La realización de este estudio requirió la consolidación de los consumos de carbapenemes del año 2013 por parte del Departamento de Farmacia, para consolidar las unidades consumidas de carbapenemes y elegir aleatoriamente a los pacientes que formaran la muestra.
- Determinada la muestra, se procede a la recolección de datos sobre la terapia antimicrobiana en un formato (**Anexo 2**), teniendo en cuenta las variables de estudio.
- Una vez aplicado la ficha de recolección de la información, se procederá a realizar la evaluación de los datos, estableciendo relaciones entre las variables, los cuales serán registrados en las tablas de datos, utilizando el software

Microsoft Excel 2013. Los resultados serán representados en cuadros y gráficos para evaluarlos e interpretarlos.

3.4.1 Técnicas

Para recolectar información para este estudio, involucrará una revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes en las Salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

3.4.2 Instrumentos

a. Historias clínicas

Se utilizara como referencia los datos obtenidos en las historias clínicas, tales como diagnósticos de ingreso, diagnósticos de infección, los análisis clínicos realizados a cada uno de los pacientes, y sus respectivas prescripciones.

Confiabilidad y Privacidad: en todo momento el mantenimiento de la confiabilidad y privacidad está asegurada por ser un documento médico legal.

b. Ficha de recolección de datos

Para la recolección de la información se diseñó una ficha de recolección de datos (**Anexo 2**) en la cual se registrara los datos de la historia clínica del paciente, con las variables que se plantearon en el punto 3.3.

c. Base de datos del servicio de laboratorio y del servicio de farmacia emergencia

Se utilizara los resultados de los exámenes de antibiograma (**Anexo 4**), microbiológicos, secreción de los pacientes en estudio, realizados en el laboratorio.

Se utilizará la base de datos del servicio de farmacia, para determinar a los pacientes que se les prescribieron carbapenem y los días de tratamiento.

3.4.3 Unidad de análisis

Pacientes a los que se les prescribió carbapenemes en las salas de Emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, durante el periodo de enero a diciembre del 2013.

CAPÍTULO IV:

PRESENTACIÓN, ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados

Se revisaron 336 historias clínicas, de las cuales a 69 pacientes se les prescribió ertapenem, 138 pacientes se les prescribió con meropenem, y 171 pacientes con imipenem + cilastatina, obteniendo un total de 378 casos.

4.1.1 Género de los pacientes

Las historias analizadas corresponden a 142 varones (42%) y de 194 mujeres (58%), con predominancia del sexo femenino, como se puede observar en la gráfica N° 1.

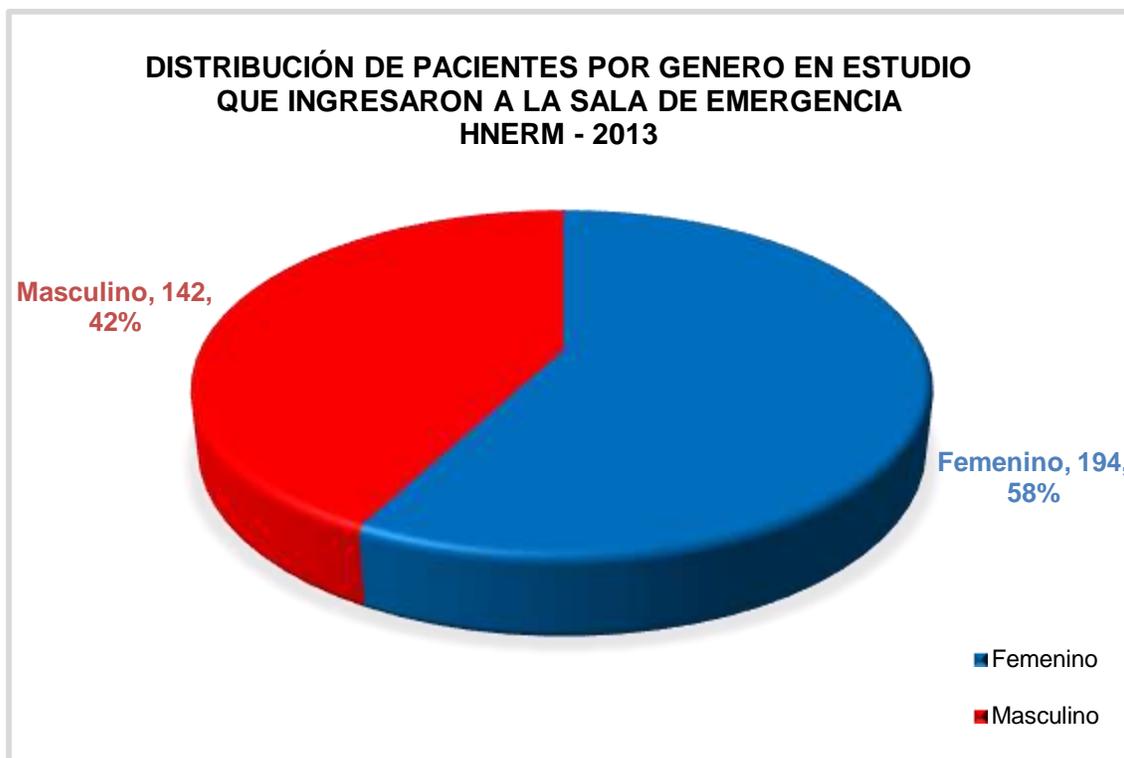


Gráfico N° 1: Distribución de pacientes por género en estudio que ingresaron a la sala de emergencia HNERM - 2013

Fuente: Datos de historias clínicas del HNERM

4.1.2 Edad de los pacientes

Se realizaron distribuciones por grupo etáreo (tabla N° 3) que muestra la diferencias en la grupos etáreos (gráfica 2), donde el mayor porcentaje de pacientes que ingresaron a las salas de emergencia del HNERM corresponde al intervalo de 61 a 80 años con 37.50% (126), seguido por el intervalo de 41 a 60 años que presenta el 29.76% (100), luego el intervalo de 81 a más años 21.43% (72) y el intervalo de 21 a 40 años 9.82% (33), siendo el menor porcentaje en el intervalo de 0 a 20 años con 1.49% (5). La edad media es de 64 años, con una desviación estándar de 18.23 años. La edad mínima es de 18 años y la edad máxima es 99 años.

Tabla N° 3: Distribución de edades según grupos etáreo

Grupos Etáreos Intervalo de edades (años)	N° de casos por paciente (frecuencia)	Porcentaje (%)
0 - 20	5	1.49
21 - 40	33	9.82
41 - 60	100	29.76
61 - 80	126	37.50
81 - más	72	21.43
Total	336	100

Edad media 64 años

Fuente: Propia

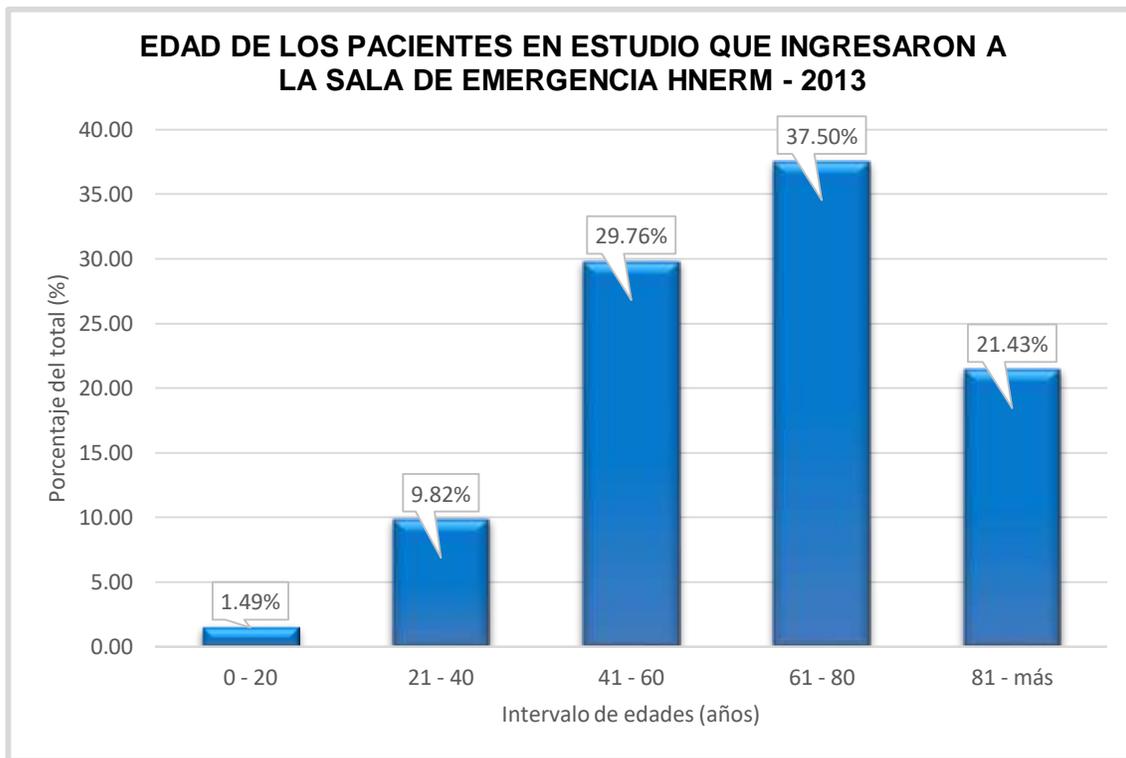


Gráfico N° 2: Edad de los pacientes en estudio que ingresaron a la sala de emergencia HNERM - 2013

Fuente: Propia

4.1.3 Ingreso a las salas de emergencia

En la tabla N° 4, se muestra el ingreso de los pacientes a las salas de emergencia del HNERM, en donde el mayor porcentaje (gráfico N°3) de pacientes se encontró en el tópico de medicina con 59.23% (199), seguido por shock trauma con 23.21% (78), tópico de cirugía con 9.52% (32) y urgencia nefrología con 7.44% (25).

Tabla N° 4: Ingreso de los pacientes en estudio a las salas de emergencia HNERM

Tópicos de Emergencia	N° de casos por paciente (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Tópico de Medicina	199	59.23
Shock Trauma	78	23.21
Tópico de Cirugía	32	9.52
Urgencia Nefrología	25	7.44
Tópico de Traumatología	1	0.30
Tópico de Alivio	1	0.30
Total	336	100

Fuente: Propia

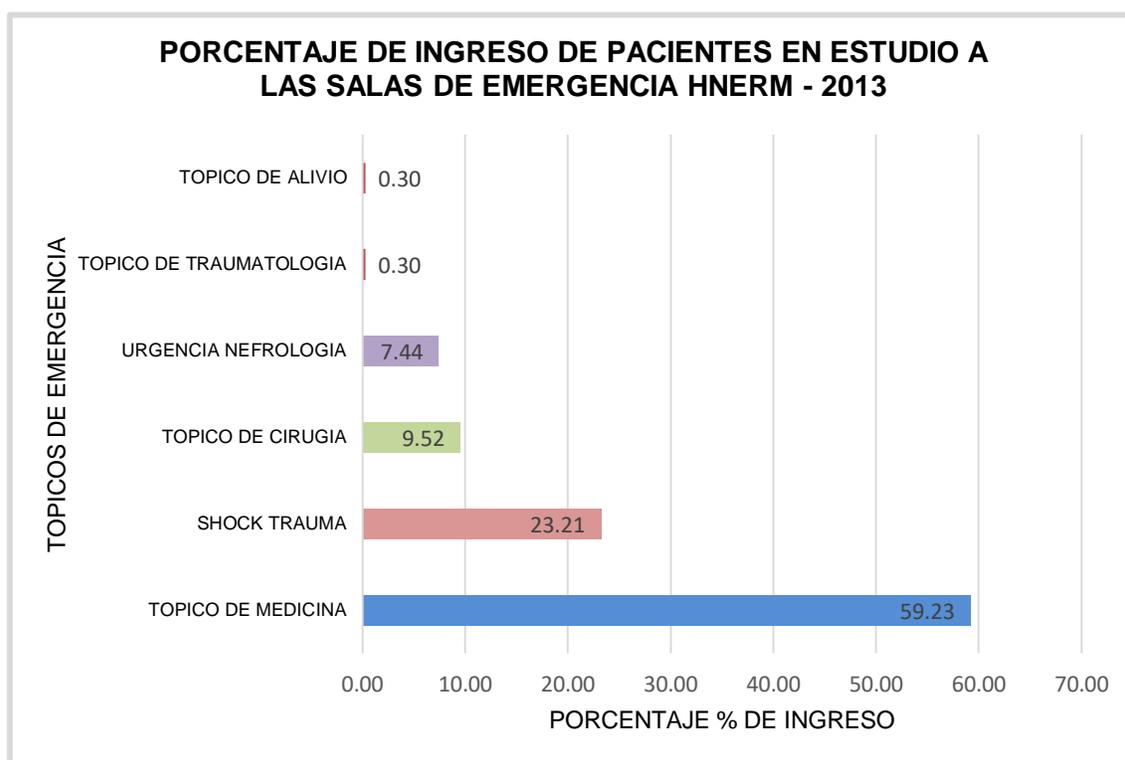


Gráfico N° 3 Porcentaje de ingreso de pacientes en estudio a las salas de emergencia HNERM - 2013

Fuente: Propia

4.1.4 Tiempo de hospitalización en emergencia

La estancia media de hospitalización en las salas de emergencia del HNERM es de 5.78 días, el mínimo número de días en hospitalización es de un día (tabla N° 5), teniendo el mayor porcentaje de 16.37% (55), el máximo número de días hospitalizados en las salas de emergencia corresponde a 24 días (1).

Tabla N° 5: Tiempo de hospitalización de los pacientes en estudio en las salas de emergencia HNERM

N° de Dias	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
1	55	16.37
2	44	13.10
3	45	13.39
4	28	8.33
5	27	8.04
6	22	6.55
7	15	4.46
8	17	5.06
9	13	3.87
10	19	5.65
11	8	2.38
12	10	2.98
13	5	1.49
14	8	2.38
15	6	1.79
16	4	1.19
17	2	0.60
18	3	0.89
21	1	0.30
22	1	0.30
23	2	0.60
24	1	0.30
Total	336	100

Estancia media 5.78 días

Fuente: Propia

4.1.5 Diagnóstico principal de ingreso a las salas de emergencia

En las salas de emergencia del HNERM, la diversidad de patologías con baja incidencia tiene un mayor porcentaje con 26.49% (89), seguido de patologías como infección tracto urinario complicado 13.99% (47), insuficiencia respiratoria aguda 13.39% (45), sepsis 11.61% (39), que agrupa los casos de sepsis foco urinario, no especificada, abdominal, múltiple, dérmico, respiratorio, así también se observó síndrome febril 7.74% (26) e infección tracto urinario 7.44% (5), siendo las enfermedades de fondo (tabla N° 6).

Tabla N° 6: Diagnóstico principal de ingreso a las salas de emergencia HNERM

Diagnóstico Principal de Ingreso	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Otros	89	26.49
Infección tracto urinario complicado	47	13.99
Insuficiencia respiratoria aguda	45	13.39
Sepsis	39	11.61
• <i>Sepsis foco urinario</i>	17	43.59
• <i>Sepsis no especificada</i>	6	15.38
• <i>Sepsis foco abdominal</i>	5	12.82
• <i>Sepsis foco múltiple</i>	5	12.82
• <i>Sepsis foco dérmico</i>	3	7.69
• <i>Sepsis foco respiratorio</i>	3	7.69
Síndrome febril	26	7.74
Infección tracto urinario	25	7.44
Pie diabético infectado	8	2.38
Pancreatitis aguda	7	2.08
Síndrome de insuficiencia coronaria	6	1.79
Infección asociada a catéter venoso central	6	1.79
Shock hipovolémico	6	1.79
Shock séptico	6	1.79
Insuficiencia renal crónica terminal	5	1.49
Trastorno del sensorio	5	1.49
Encefalopatía	4	1.19
Postoperado	4	1.19
Hipotensión	4	1.19
Síndrome convulsivo	4	1.19
Total	336	100

Fuente: Propia

4.1.6 Diagnóstico de infección

Entre los principales diagnósticos de infección tratado en las salas de emergencia del HNERM (tabla N° 7), tenemos infección tracto urinario BLEE+ 29.17% (98), infección tracto urinario (ITU) con 9.82% (33), insuficiencia respiratoria aguda (IRA) con 8.93% (30), sepsis foco urinario 7.74% (26), pie diabético infectado 3.57% (12), sepsis foco abdominal 3.57% (12), y otras patologías con baja incidencia 13.69% (46).

Tabla N° 7: Principales diagnósticos de infección tratados en las salas de emergencia HNERM

Diagnóstico	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Otros	46	13.69
Infección tracto urinario BLEE positivo	98	29.17
Infección tracto urinario	33	9.82
Insuficiencia respiratoria aguda	30	8.93
Sepsis foco urinario	26	7.74
Sepsis foco respiratorio	15	4.46
Pie diabético infectado	12	3.57
Sepsis foco abdominal	12	3.57
Sepsis foco múltiple	11	3.27
Sepsis no especificada	8	2.38
Neumonía intrahospitalaria	7	2.08
Síndrome febril	6	1.79
Infección asociada a catéter venoso central	5	1.49
Infección en herida operatoria	4	1.19
Infección de vías respiratorias bajas	4	1.19
Neumonía adquirida en la comunidad	4	1.19
Neutropenia febril	3	0.89
Pancreatitis aguda	3	0.89
Pielonefritis	3	0.89
Neumonía	2	0.60
Shock séptico	2	0.60
Shock séptico múltiple	2	0.60
Total	336	100

Fuente: Propia

4.1.7 Terapia antimicrobiana en general en su primer día en emergencia

De los 336 pacientes en estudio, el 92.56% (311) recibieron un antimicrobiano ya sea carbapenem u otro antimicrobiano en su primer día de estancia en emergencia (tabla N° 8).

Tabla N° 8: Terapia antimicrobiana en general en su primer día de estancia en emergencia HNERM

Terapia antimicrobiana	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Uso de antimicrobiano	311	92.56
Sin uso de antimicrobiano	25	7.44
Total	336	100

Fuente: Propia

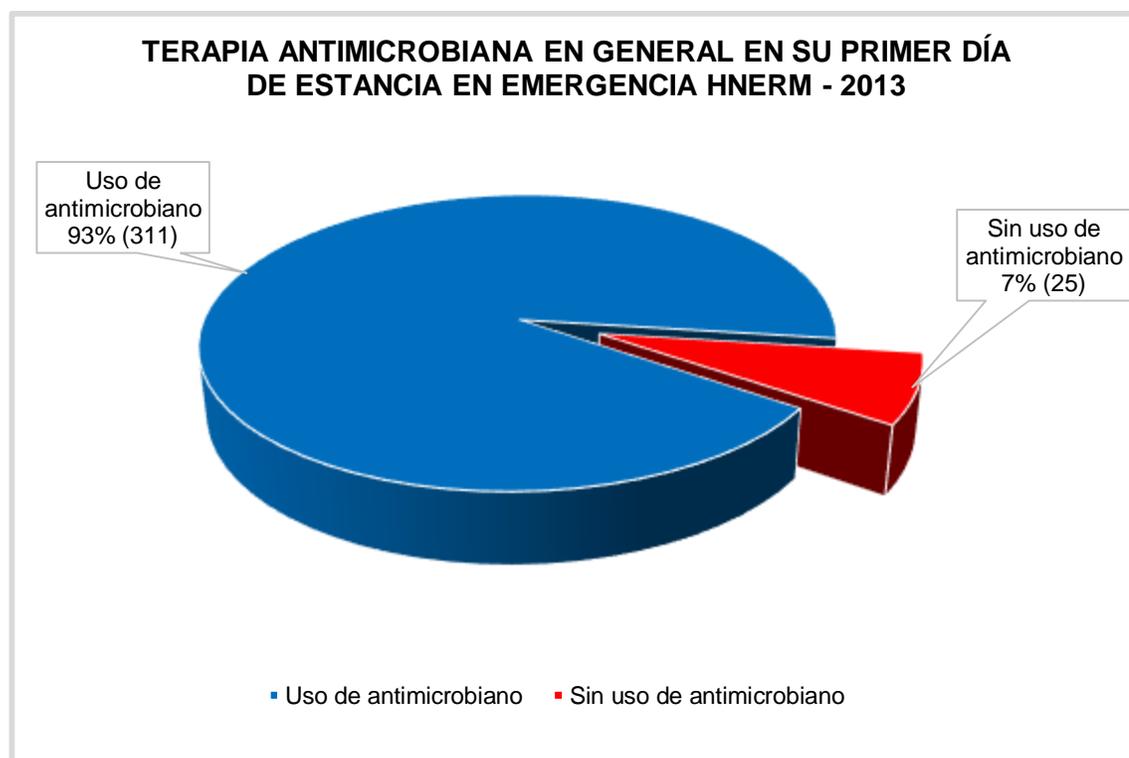


Gráfico N° 4: Terapia antimicrobiana en general en su primer día de estancia en emergencia HNERM – 2013

Fuente: Propia

4.1.8 Inicio de antimicrobiano en general

El antimicrobiano más prescrito en el inicio de la terapia de los pacientes en emergencia (tabla N° 9) es la ceftriaxona 21.13% (71), seguido por los antimicrobianos en estudio como el imipenem 16.96% (57), meropenem 16.07% (54), ertapenem 12.50% (42), así también como terapias combinadas de ceftriaxona + clindamicina 5.36% (18), imipenem + vancomicina 5.36% (18) y meropenem + vancomicina 4.46% (15).

Tabla N° 9: Inicio de antimicrobiano en general prescrito en las salas de emergencia HNERM

Antimicrobiano	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Otros	23	6.85
Ceftriaxona	71	21.13
Imipenem	57	16.96
Meropenem	54	16.07
Ertapenem	42	12.50
Ceftriaxona + Clindamicina	18	5.36
Imipenem + Vancomicina	18	5.36
Meropenem + Vancomicina	15	4.46
Ciprofloxacino + Clindamicina	7	2.08
Ciprofloxacino + Metronidazol	7	2.08
Ceftazidima	6	1.79
Ceftazidima + Clindamicina	5	1.49
Ceftriaxona + Doxiciclina	4	1.19
Ceftriaxona + Metronidazol	3	0.89
Ceftazidima + Amikacina	2	0.60
Cefuroxima	2	0.60
Ciprofloxacino	2	0.60
Total	336	100

Fuente: Propia

4.1.9 Áreas donde se prescribieron Carbapenemes

Las prescripciones de carbapenemes se dio en mayor porcentaje (tabla N° 10) en el tópico de medicina 41.37% (139), seguido por sala de observación 30.95% (104), shock trauma 15.77% (53), urgencia nefrología (25), tópico de cirugía 4.17% (14) y tópico de traumatología 0.30% (1).

Tabla N° 10: Áreas donde se prescribieron carbapenemes en las salas de emergencia HNERM

Áreas de Emergencia	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Tópico de Medicina	139	41.37
Sala de Observación	104	30.95
Shock Trauma	53	15.77
Urgencia Nefrología	25	7.44
Tópico de Cirugía	14	4.17
Tópico de Traumatología	1	0.30
Total	336	100

Fuente: Propia

4.1.10 Pacientes con prescripciones de Carbapenemes

Los pacientes utilizaron una terapia inicial con algún de los carbapenemes en estudio, así mismo algunos pacientes rotaron del carbapenem prescrito a otro carbapenem (tabla N° 11), en su conjunto encontramos el mayor porcentaje en pacientes con imipenem 45.24% (171), meropenem 36.51% (138) y ertapenem 18.25% (69), como se muestra el gráfico N°5.

Tabla N° 11: Pacientes con prescripciones de carbapenemes en las salas de emergencia HNERM

ATM	Carbapenemes inicialmente prescrito por pacientes	Rotación de imipenem a:	Rotación de meropenem a:	Rotación de ertapenem a:	N° de casos por medicamento (Frecuencia)	(%)
Erta	62	5	2	0	69	18.25
Imi	163	0	4	4	171	45.24
Mero	111	27	0	0	138	36.51
Total	336				378	100

Fuente: Propia

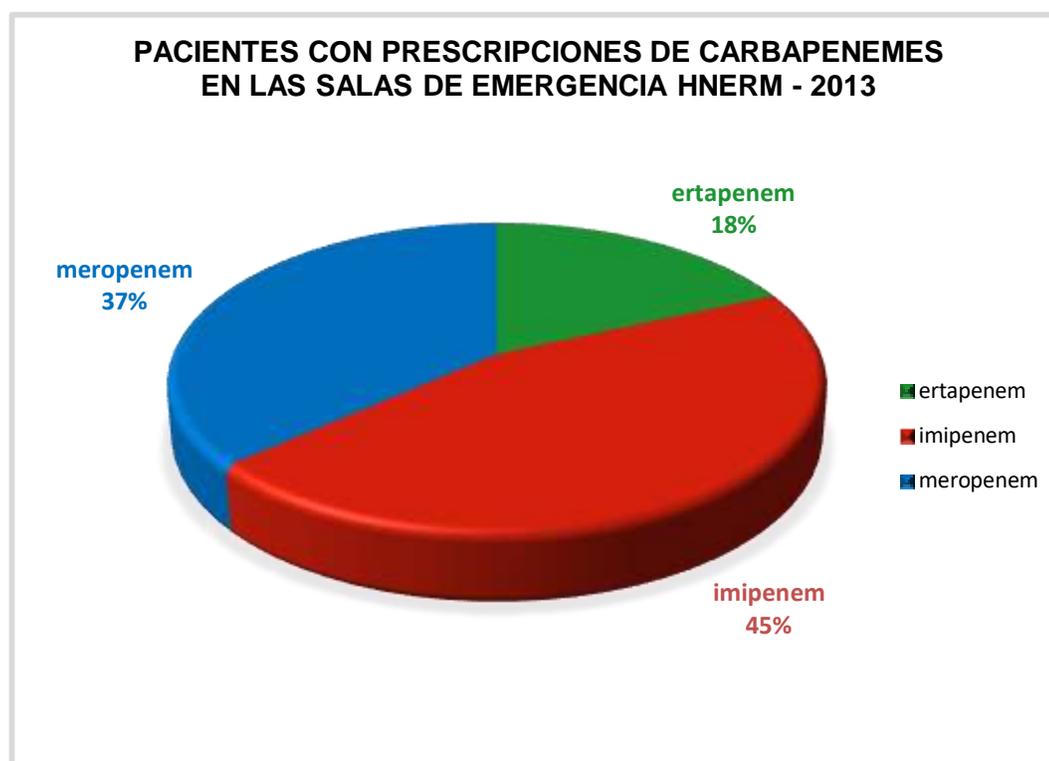


Gráfico N° 5: Pacientes con prescripciones de carbapenemes en las salas de emergencia HNERM – 2013

Fuente: Propia

4.1.11 Diagnósticos para los usos de Carbapenemes

Dentro de los diagnósticos en los cuales fueron prescritos el ertapenem (tabla N° 12) tenemos infección tracto urinario BLEE + con 69.35% (43), infección tracto urinario 19.35% (12), infección asociada a catéter venoso central 4.84% (3), sepsis foco urinario 3.23% (2), insuficiencia renal crónica terminal en HD 1.61% (1) y pielonefritis 1.61% (1).

Tabla N° 12: Diagnósticos en los cuales fueron prescrito el ertapenem en las salas de emergencia HNERM

Diagnóstico	N° de casos por medicamento (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Infección tracto urinario BLEE +	43	69.35
Infección tracto urinario	12	19.35
Infección asociada a catéter venoso central	3	4.84
Sepsis foco urinario	2	3.23
Insuficiencia renal crónica terminal en HD	1	1.61
Pielonefritis	1	1.61
Total	69	100

Fuente: Propia

Para el caso del imipenem (tabla N° 13) los principales diagnósticos fueron infección tracto urinario BLEE + 23.39% (40), insuficiencia respiratoria aguda 11.70% (20), sepsis foco urinario 10.53% (18), infección tracto urinario 6.43% (11), pie diabético infectado 5.85% (10), sepsis foco respiratorio 5.26% (9), sepsis foco múltiple 4.68% (8) y otras patologías con baja incidencia 16.96% (29).

Tabla N° 13: Diagnósticos en los cuales fueron prescritos el imipenem en las salas de emergencia HNERM

Diagnóstico	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Infección tracto urinario BLEE +	40	23.39
Insuficiencia respiratoria aguda	20	11.70
Sepsis foco urinario	18	10.53
Infección tracto urinario	11	6.43
Pie diabético infectado	10	5.85
Sepsis foco respiratorio	9	5.26
Sepsis foco múltiple	8	4.68
Sepsis no especificada	5	2.92
Neumonía adquirida en la comunidad	3	1.75
Neumonía intrahospitalaria	3	1.75
Pancreatitis aguda	3	1.75
Síndrome febril	3	1.75
Sepsis foco abdominal	3	1.75
Infección de las vías respiratorias bajas	2	1.17
Shock séptico	2	1.17
Shock séptico múltiple	2	1.17
Otros	29	16.96
Total	171	100

Fuente: Propia

En el caso del meropenem (tabla N° 14) los principales diagnósticos fueron infección tracto urinario BLEE + 16.67% (23), insuficiencia respiratoria aguda 9.42% (13), infección tracto urinario 8.70% (12), sepsis foco urinario 7.25% (10), sepsis foco abdominal 6.25% (9), sepsis foco respiratorio 5.07% (7), neumonía intrahospitalaria 4.35% (6), sepsis foco múltiple 4.35% (6) y otras patologías con baja incidencia 15.94% (2)

Tabla N° 14: Diagnósticos en los cuales fueron prescritos el meropenem en las salas de emergencia HNERM

Diagnóstico	N° de casos por medicamento (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Infección tracto urinario BLEE +	23	16.67
Insuficiencia respiratoria aguda	13	9.42
Infección tracto urinario	12	8.70
Sepsis foco urinario	10	7.25
Sepsis foco abdominal	9	6.52
Sepsis foco respiratorio	7	5.07
Neumonía intrahospitalaria	6	4.35
Sepsis foco múltiple	6	4.35
Síndrome febril	5	3.62
Infección de las vías respiratorias bajas	4	2.90
Sepsis no especificada	4	2.90
Infección en herida operatoria	3	2.17
Pie diabético infectado	3	2.17
Pielonefritis	3	2.17
Neumonía adquirida en la comunidad	2	1.45
NAC severa	2	1.45
Neutropenia febril	2	1.45
Pancreatitis aguda	2	1.45
Otros	22	15.94
Total	138	100

Fuente: Propia

En el gráfico N°6 se compara los el porcentaje del total de casos de carbapenemes con los diagnósticos prescritos para cada medicamento.

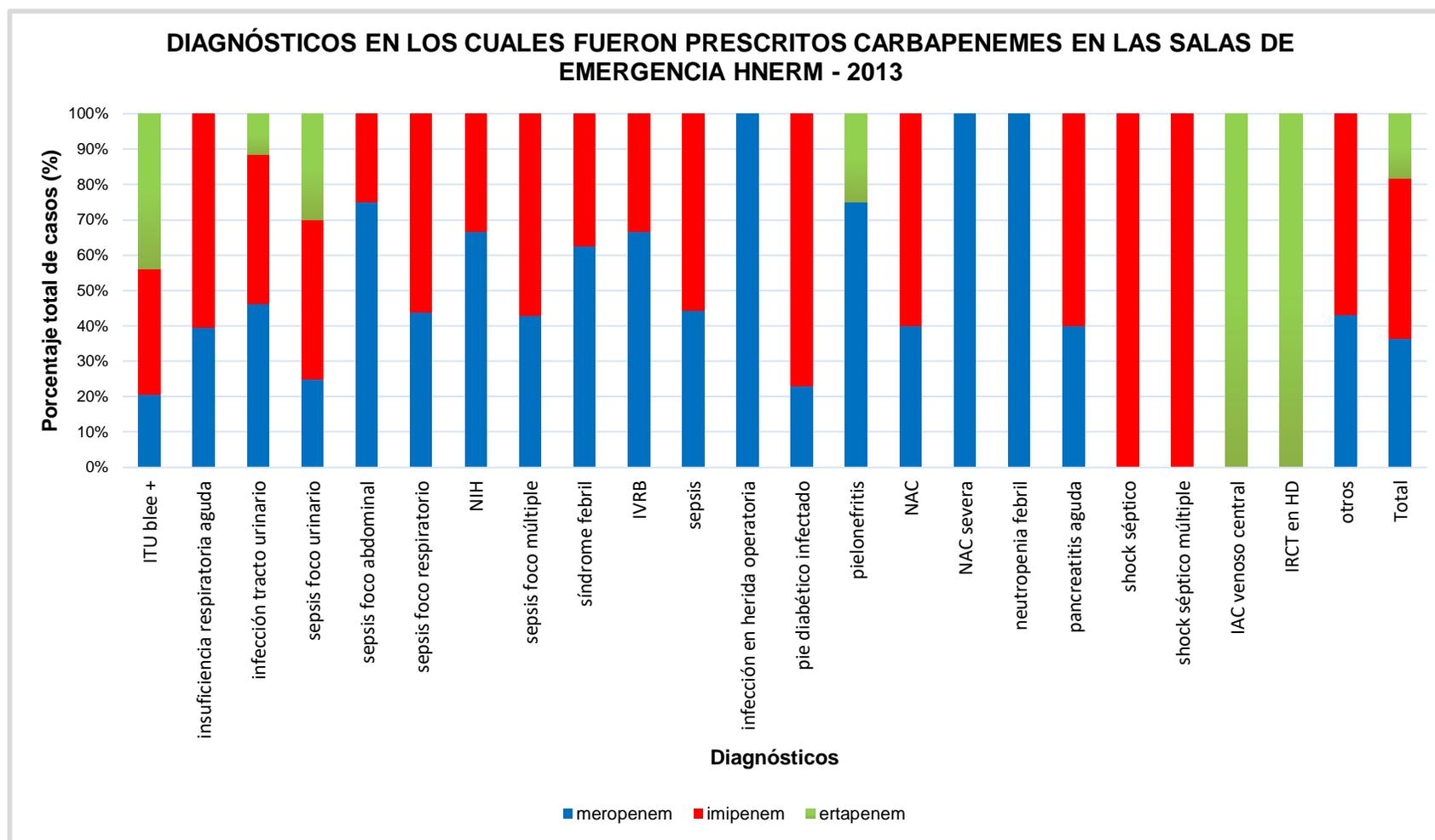


Gráfico N° 6: Diagnósticos en los cuales fueron prescritos carbapenemes en las salas de emergencia HNERM – 2013

Fuente: Propia

4.1.12 Tipos de terapias antimicrobianas utilizando Carbapenemes

Los pacientes con monoterapia antimicrobiana (tabla N° 15) representaron un 76.19% (288), mientras que las terapias combinadas 23.81% (90) del total de los casos, el ertapenem es el único carbapenem que se utilizó en 100% (69) como monoterapia.

Tabla N° 15: Tipos de terapias antimicrobianas utilizando Carbapenemes en las salas de emergencia HNERM

Terapia Antimicrobiana	Carbapenemes Utilizados						N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
	Ertapenem		Imipenem		Meropenem			
	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%		
Monoterapia	69	100	122	71.35	97	70.29	288	76.19
Terapias combinadas	0	0	49	28.65	41	29.71	90	23.81
Total	69	100	171	100	138	100	378	100

Fuente: Propia

4.1.13 Asociaciones antimicrobiana con Carbapenemes

La principal asociación (tabla N° 16) con el imipenem es con vancomicina 23.39% (40), sin olvidar mencionar que el 71.35% (122) se utilizó al imipenem como monoterapia.

Tabla N° 16: Asociaciones antimicrobiana con Imipenem

Combinación antimicrobiana	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Imipenem	122	71.35
Imipenem + Vancomicina	40	23.39
Imipenem + Metronidazol	3	1.75
Imipenem + Clindamicina	2	1.17
Imipenem + Ceftazidima	1	0.58
Imipenem + Vancomicina + Anfotericina B	1	0.58
Imipenem + Vancomicina + Sulfametoaxol	1	0.58
Imipenem + Amikacina	1	0.58
Total	171	100.00

Fuente: Propia

Para el caso del meropenem (tabla N°17), la vancomicina fue también la principal asociación 21.01% (29), no olvidando que el meropenem se utilizó como monoterapia en un 70.29% (97).

Tabla N° 17: Asociaciones antimicrobiana con Meropenem

Combinación antimicrobiana	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Meropenem	97	70.29
Meropenem + Vancomicina	29	21.01
Meropenem + Amikacina	2	1.45
Meropenem + Ampicilina	2	1.45
Meropenem + Ciprofloxacino	1	0.72
Meropenem + Ciprofloxacino + Clindamicina	1	0.72
Meropenem + Clindamicina	1	0.72
Meropenem + Metronidazol	1	0.72
Meropenem + Metronidazol Vo	1	0.72
Meropenem + Sulfametoaxol	1	0.72
Meropenem + Vancomicina + Metronidazol	1	0.72
Meropenem + Vancomicina + Sulfametoaxol	1	0.72
Total	138	100.00

Fuente: Propia

4.1.14 Duración de tratamiento con carbapenemes

El tiempo de utilización del ertapenem en las salas de emergencia es mayor en los primeros días 44.93% (31) en el primer día, 15.94% (11) en segundo día, 7.25% (5) en el tercer día, siendo la duración media de tratamiento 3.39 días (tabla N° 18).

Para el caso del imipenem 32.16% (55) en el primer día de tratamiento, 22.81% (39) en el segundo día, 11.11% (19) en el tercer día, 9.36% (16) en el cuarto día, con una duración media de tratamiento de 3.22 días (tabla N° 19)

Tabla N° 18: Duración de tratamiento con Ertapenem

Duración de tratamiento (días)	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
1	31	44.93
2	11	15.94
3	5	7.25
4	1	1.45
5	2	2.90
6	5	7.25
7	3	4.35
8	5	7.25
9	2	2.90
10	2	2.90
11	1	1.45
12	1	1.45
Total	69	100
Duración media de tratamiento 3.39 días		

Fuente: Propia

Tabla N° 19: Duración de tratamiento con Imipenem

Duración de tratamiento (días)	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
0	4	2.34
1	55	32.16
2	39	22.81
3	19	11.11
4	16	9.36
5	8	4.68
6	7	4.09
7	5	2.92
8	5	2.92
9	3	1.75
10	3	1.75
11	4	2.34
12	1	0.58
13	2	1.17
Total	171	100
Duración media de tratamiento 3.22 días		

Fuente: Propia

En el caso del Meropenem, el 36.96 % (51) en el primer día de tratamiento, 21.01% (29) en el segundo día, 10.14% (14) en el tercer día, 5.07% (7) en el cuarto día, con una duración media de tratamiento de 3.10 días (tabla N° 20)

Tabla N° 20: Duración de tratamiento con Meropenem

Duración de tratamiento (días)	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
0	2	1.45
1	51	36.96
2	29	21.01
3	14	10.14
4	7	5.07
5	9	6.52
6	9	6.52
7	5	3.62
8	4	2.90
9	3	2.17
10	2	1.45
12	3	2.17
Total	138	100
Duración media de tratamiento 3.10 días		

Fuente: Propia

En el gráfico N°7 se compara la duración de tratamiento de carbapenemes expresados en días, con el número de casos por medicamento.

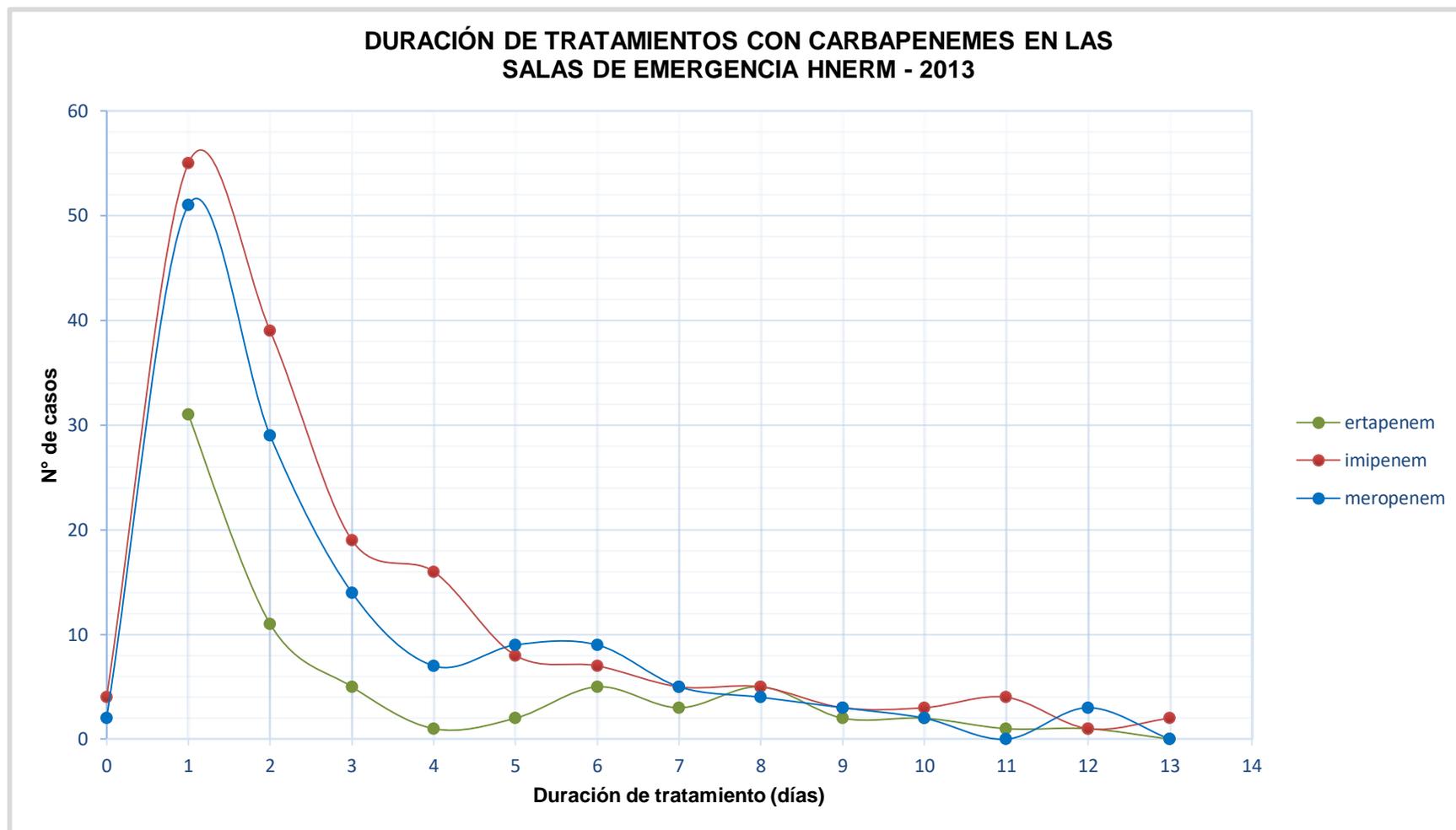


Gráfico N° 7: Duración de tratamientos con carbapenemes en las salas de emergencia HNERM – 2013

Fuente: Propia

4.1.15 Consumo de carbapenemes en las salas de emergencia

Se presentan las siguientes tablas (tabla N° 21, 22, 23) con la información necesaria para efectuar los cálculos de los tres carbapenemes en estudio. Los datos para **N° de pacientes atendidos** y **consumo total de medicamentos** se accedió a la base de datos del servicio de farmacia, mientras que el **% de ocupación** de camas se obtuvo del servicio de emergencia adultos, teniendo en cuenta que las salas de emergencia del HNERM cuenta con 148 camas estructurales.

Tabla N° 21: Parámetros evaluados del Ertapenem 1g I.V Fco. Vial. Año 2013

Mes	N° de pacientes atendidos	Consumo total de medicamentos (unidades)	índice de ocupación
Enero	6	25	1.36
Febrero	2	11	1.31
Marzo	3	18	1.32
Abril	6	41	1.30
Mayo	16	87	1.19
Junio	7	28	1.25
Julio	15	75	1.22
Agosto	15	81	1.28
Septiembre	12	68	1.38
Octubre	11	59	1.43
Noviembre	19	113	1.34
Diciembre	9	52	1.22
Total	121	658	

Fuente: Departamento de Farmacia del HNERM – ESSALUD. Consumo de Carbapenemes en el HNERM 2013.

Tabla N° 22: Parámetros evaluados del Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco. Vial. Año 2013

Mes	N° de pacientes atendidos	Consumo total de medicamentos (unidades)	Índice de ocupación
Enero	142	1003	1.36
Febrero	175	1150	1.31
Marzo	225	1482	1.32
Abril	187	1103	1.30
Mayo	148	934	1.19
Junio	104	664	1.25
Julio	191	1085	1.22
Agosto	178	1071	1.28
Septiembre	202	1465	1.38
Octubre	199	1145	1.43
Noviembre	183	994	1.34
Diciembre	201	958	1.22
Total	2135	13054	

Fuente: Departamento de Farmacia del HNERM – ESSALUD. Consumo de Carbapenemes en el HNERM 2013.

Tabla N° 23: Parámetros evaluados del Meropenem 500 mg I.V Fco. Vial. Año 2013

Mes	N° de pacientes atendidos	Consumo total de medicamentos (unidades)	Índice de ocupación
Enero	35	480	1.36
Febrero	27	399	1.31
Marzo	31	255	1.32
Abril	40	300	1.30
Mayo	24	174	1.19
Junio	85	884	1.25
Julio	48	413	1.22
Agosto	62	544	1.28
Septiembre	32	165	1.38
Octubre	42	380	1.43
Noviembre	59	529	1.34
Diciembre	54	412	1.22
Total	539	4935	

Fuente: Departamento de Farmacia del HNERM – ESSALUD. Consumo de Carbapenemes en el HNERM 2013.

Cálculos para N° de DDD

Se calcularon el N° DDD consumidas (**Fórmula N° 1**), que representa el número de DDD totales de cada antibiótico. El valor DDD se usó las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Ertapenem 1g I.V/ frasco vial

Datos para el mes de enero del 2013

- Frascos consumidos: 25
- DDD (mg): 1000
- N° de días: 31
- N° total de camas: 148
- Porcentaje de ocupación: 136.31

Calculo de las DDD totales consumidas por mes, con el uso de la formula siguiente (**Fórmula N° 1**):

$$\text{N}^\circ \text{ de DDD} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de unidades vendidas o consumidas durante un periodo de tiempo expresado en mg del fármaco}}{\text{DDD en mg}}$$

$$\text{N}^\circ \text{ de DDD} = \frac{658 \times 1000 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}}$$

$$\text{N}^\circ \text{ DDD} = 25$$

Cálculos de la DDD/100 cama día

Con los datos obtenidos anteriormente, se utilizan para el uso del siguiente formula (**Fórmula N° 2**):

Consumo de un determinado fármaco
en mg durante un período «a»

$$\text{DDD} / 100 \text{ camas} - \text{ día} = \frac{\text{DDD en mg} \times \text{n}^\circ \text{ de días incluidos en el período «a»} \times \text{n}^\circ \text{ de camas} \times \text{índice de ocupación}}{\text{-----}} \times 100$$

25 x 1000 mg

$$\text{DDD} / 100 \text{ camas} - \text{ día} = \frac{25 \times 1000 \text{ mg}}{1000 \text{ mg} \times 31 \text{ días} \times 148 \text{ camas} \times 1.36} \times 100$$

$$\text{DDD} / 100 \text{ camas} - \text{ día} = 0.399$$

De la misma manera se realizaron los cálculos para cada uno de los meses del año 2013 de los tres carbapenemes en estudio.

En la tabla N° 24, se muestra el consumo de Ertapenem por meses durante el año 2013 expresados en cantidades mg consumidos, N° DDD consumidas y DDD/100 camas-días, donde el consumo DDD/100 camas-días más alto se presentó en los meses de noviembre 1.89 enero DDD/100 camas-días, seguido por mayo 1.58 DDD/100 camas-días, agosto 1.37 DDD/100 camas-días y julio 1.34 DDD/100 camas-días, donde el mes de menor consumo fue febrero 0.20 DDD/100 camas-días.

El consumo de imipenem (tabla N° 25), expresados en DDD/100 camas-días más alto, se presentó en los meses de marzo 6.10 DDD/100 camas-días, seguido de septiembre 5.94 DDD/100 camas-días, febrero 5.28 DDD/100 camas-días y julio 4.83 DDD/100 camas-días, el menor consumo se presentó en el mes de junio 2.99 DDD/100 camas-días.

Tabla N° 24: Consumo Total de por meses Ertapenem en las salas de emergencia HNERM - 2013

Ertapenem 1g I.V Fco. Vial. Año 2013				
Mes	DDD (mg)	mg consumidos	N° DDD consumidas	DDD/100 camas-días
Enero	1000	25000	25.00	0.40
Febrero	1000	11000	11.00	0.20
Marzo	1000	18000	18.00	0.30
Abril	1000	41000	41.00	0.71
Mayo	1000	87000	87.00	1.58
Junio	1000	28000	28.00	0.50
Julio	1000	75000	75.00	1.34
Agosto	1000	81000	81.00	1.37
Septiembre	1000	68000	68.00	1.10
Octubre	1000	59000	59.00	0.90
Noviembre	1000	113000	113.00	1.89
Diciembre	1000	52000	52.00	0.93

Fuente: Propia

Tabla N° 25: Consumo Total por meses de Imipenem en las salas de emergencia HNERM - 2013

Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco. Vial. Año 2013				
Mes	DDD (mg)	mg consumidos	N° DDD consumidas	DDD/100 camas-días
Enero	2000	501500	250.75	4.01
Febrero	2000	575000	287.50	5.28
Marzo	2000	741000	370.50	6.10
Abril	2000	551500	275.75	4.76
Mayo	2000	467000	233.50	4.25
Junio	2000	332000	166.00	2.99
Julio	2000	542500	271.25	4.83
Agosto	2000	535500	267.75	4.53
Septiembre	2000	732500	366.25	5.94
Octubre	2000	572500	286.25	4.35
Noviembre	2000	497000	248.50	4.17
Diciembre	2000	479000	239.50	4.26

Fuente: Propia

En la tabla N° 26 se muestra el consumo del meropenem por meses del año 2013, donde el consumo más alto se presentó en los meses de junio 3.98 DDD/100 camas-días, seguido por agosto 2.30 DDD/100 camas-días, noviembre 2.22 DDD/100 camas-días y enero 1.92 DDD/100 camas-días, donde el mes de menor consumo fue en septiembre 0.67 DDD/100 camas-días.

Tabla N° 26: Consumo Total por meses de Meropenem en las salas de emergencia HNERM - 2013

Meropenem 500 mg I.V Fco. Vial. Año 2013				
Mes	DDD (mg)	mg consumidos	N° DDD consumidas	DDD/100 camas-días
Enero	2000	240000	120.00	1.92
Febrero	2000	199500	99.75	1.83
Marzo	2000	127500	63.75	1.05
Abril	2000	150000	75.00	1.30
Mayo	2000	87000	43.50	0.79
Junio	2000	442000	221.00	3.98
Julio	2000	206500	103.25	1.84
Agosto	2000	272000	136.00	2.30
Septiembre	2000	82500	41.25	0.67
Octubre	2000	190000	95.00	1.44
Noviembre	2000	264500	132.25	2.22
Diciembre	2000	206000	103.00	1.83

Fuente: Propia

En el gráfico N° 8 se compara los consumos de los tres carbapenemes en estudio por meses expresados en cantidades N° DDD consumidas en las salas de emergencia HNERM – 2013

CONSUMOS DE CARBAPENEMES POR MESES EXPRESADOS EN N° DDD CONSUMIDAS EN LAS SALAS DE EMERGENCIA HNERM – 2013

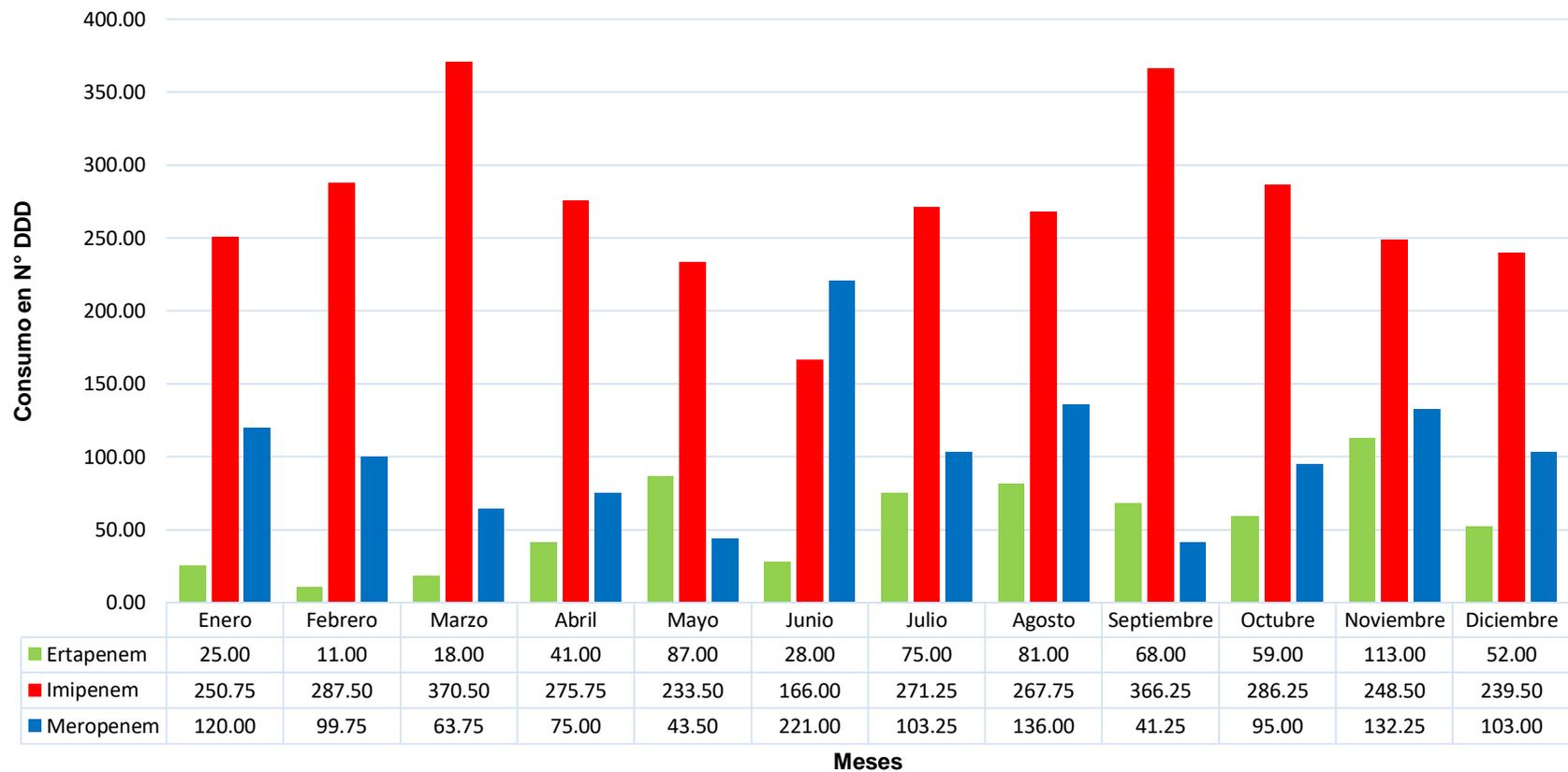


Gráfico N° 8: Consumos de Carbapenemes por meses expresados en N° DDD consumidas en las salas de emergencia HNERM – 2013
Fuente: Propia

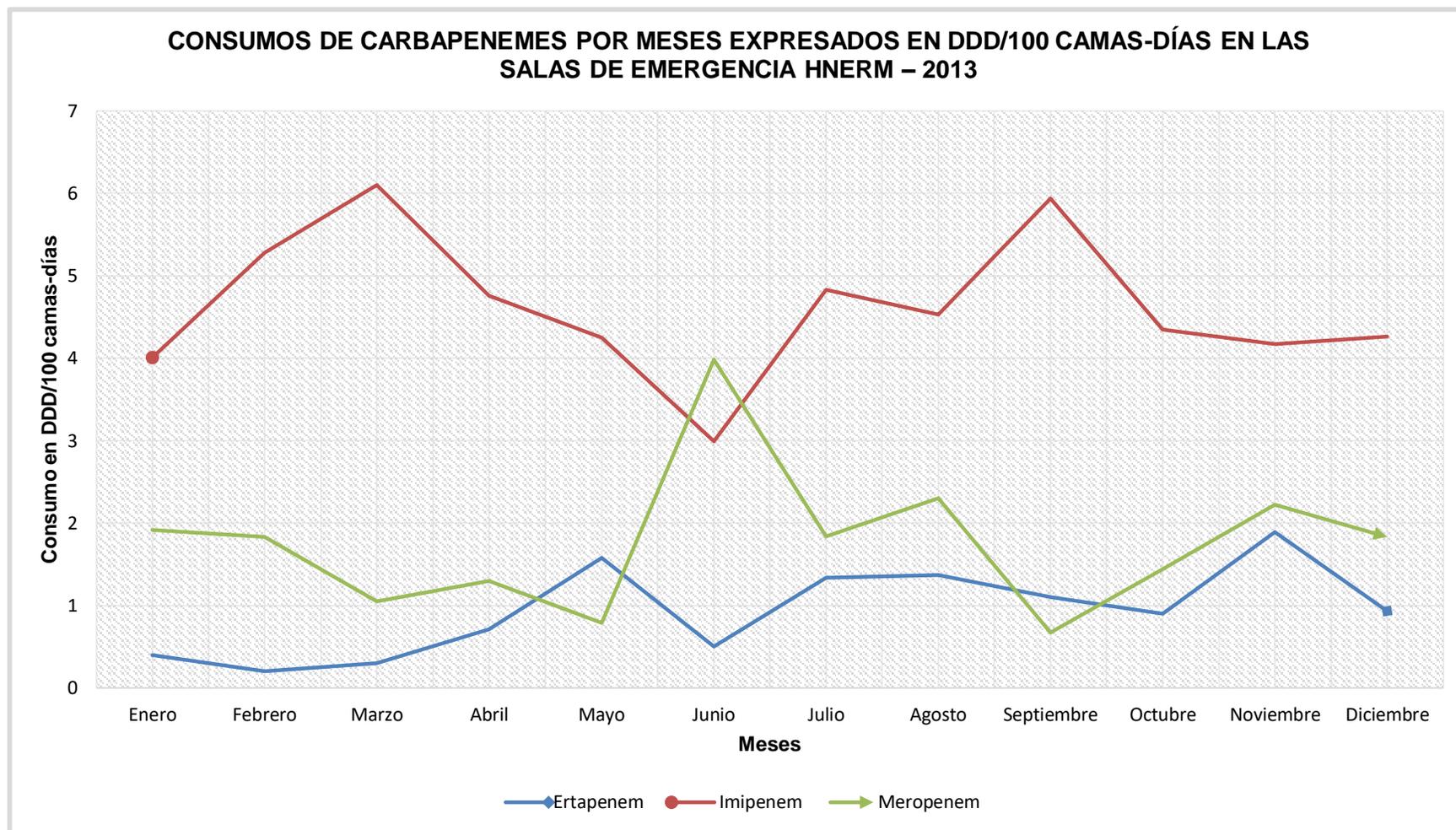


Gráfico N° 9: Consumos de Carbapenemes por meses expresados en DDD/100 camas-días en las salas de emergencia HNERM – 2013

Fuente: Propia

En el gráfico N° 9 se compara los consumos por meses de los tres carbapenemes en estudio expresados en N° DDD consumidas en las salas de emergencia HNERM – 2013

En la tabla N° 27, se muestra el consumo global de Carbapenemes durante el año 2013 expresados en cantidades mg consumidos, N° DDD consumidas anual y DDD/100 camas-días anual, donde el consumo más alto en DDD/100 camas-días anual es para el Imipenem con 4.63 DDD/100 camas-días anual, seguido por el Meropenem con 1.75 DDD/100 camas-días anual y el Ertapenem 0.93 DDD/100 camas-días anual.

Tabla N° 27: Consumo global de Carbapenemes en las salas de emergencia HNERM - 2013

Antimicrobiano	DDD (mg)	mg consumidos anual	N° DDD consumidas anual	DDD/100 camas-días anual
Ertapenem	*1000	658000	658.00	0.93
Imipenem	*2000	6527000	3263.50	4.63
Meropenem	*2000	2467500	1233.75	1.75

*DDD establecidas por la OMS

Fuente: Propia

En el gráfico N° 10, se muestra el consumo global de Carbapenemes expresado en N° DDD, donde el imipenem presenta el mayor consumo con 3263.50 N° DDD – anual, seguido por el Meropenem con 1233.75 N° DDD – anual y el Ertapenem 658.00 N° DDD – anual.

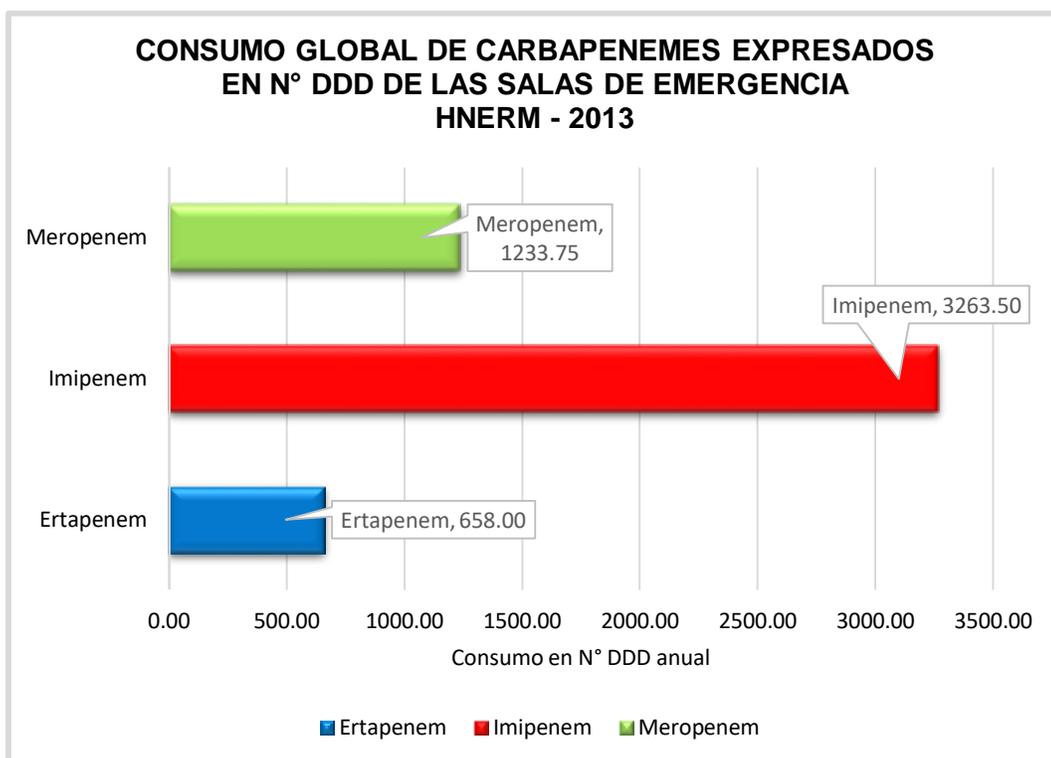


Gráfico N° 10: Consumo global de Carbapenemes expresados en N° DDD de las salas de emergencia HNERM – 2013

Fuente: Propia

4.1.16 Cultivos solicitados

En la tabla N° 28, se muestra los cultivos solicitados por pacientes 59.23% (199).

Tabla N° 28: Cultivos solicitados por pacientes

Antibiograma	N° de casos por pacientes (Frecuencia)	Porcentaje (%)
cultivos solicitados	199	59.23
sin cultivos solicitados	137	40.77
Total	336	100

Fuente: Propia

De los 378 casos en estudio, solo 66.14 % (250) presento cultivos para antibiograma (tabla N° 29), donde el Ertapenem presento mayor porcentaje del total de casos 94.20% (65), seguido por el Imipenem 63.16% (108) y el Meropenem 55.80% (77).

Tabla N° 29: Cultivos solicitados presentado en N° de casos por medicamento

Antibiograma	Carbapenemes Utilizados						N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
	Ertapenem		Imipenem		Meropenem			
	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%		
cultivos solicitados	65	94.20	108	63.16	77	55.80	250	66.14
sin cultivos solicitados	4	5.80	63	36.84	61	44.20	128	33.86
Total	69	100	171	100	138	100	378	100

Fuente: Propia

Los exámenes practicados para la detección de las bacterias fueron 79.60% (199) urocultivo, seguido por 13.20% (33) hemocultivos y el 7.20% (18) cultivos de secreción, que agrupan los cultivos de tejido, esputo, peritoneal, pleural, escara sacra, hueso, secreción vaginal y no especificada (tabla N° 30).

En el gráfico N° 11, se muestra los porcentajes de los cultivos realizados para la detección de las bacterias.

Tabla N° 30: Exámenes practicados para la detección de bacterias

Examen practicado	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Urocultivó	199	79.60
Hemocultivo	33	13.20
Secreción	18	7.20
• <i>tejido</i>	5	69.44
• <i>esputo</i>	3	41.67
• <i>peritoneal</i>	3	41.67
• <i>pleural</i>	3	41.67
• <i>escara sacra</i>	1	13.89
• <i>hueso</i>	1	13.89
• <i>vaginal</i>	1	13.89
• <i>no especificada</i>	1	13.89
Total	250	100

Fuente: Propia

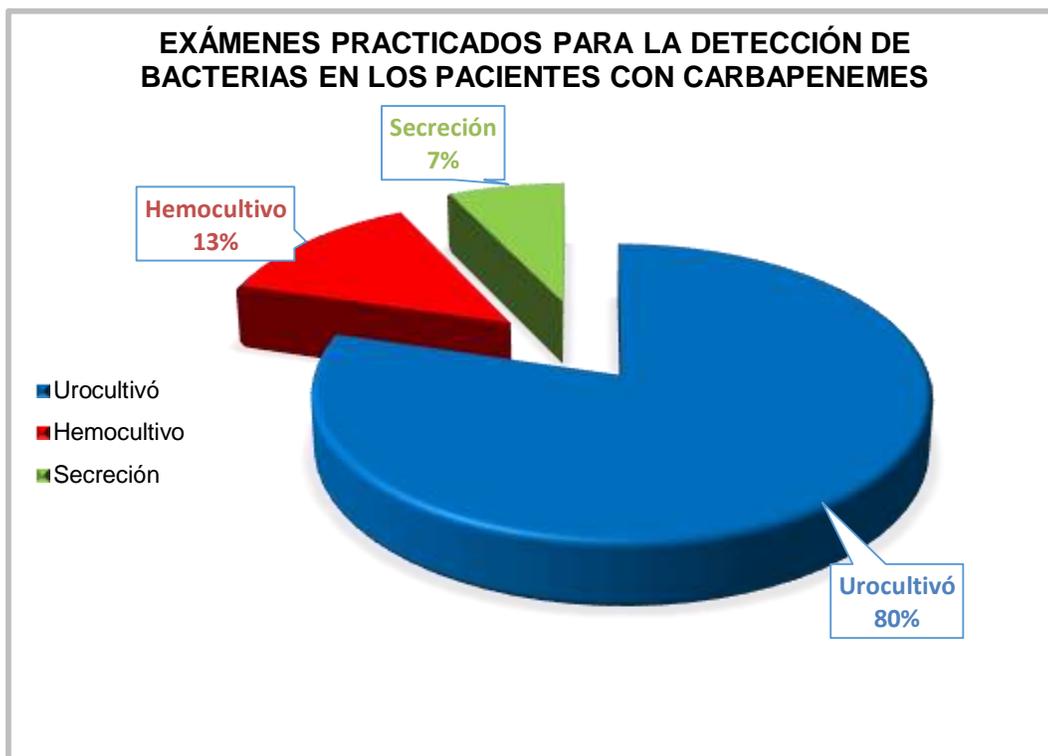


Gráfico N° 11: Exámenes practicados para la detección de bacterias en los pacientes con carbapenemes

Fuente: Propia

En la tabla N° 31, encontramos que de los cultivos solicitados, el 73.60% (184) dieron resultados positivos, el 26.40% (66) dieron resultados negativos.

Tabla N° 31: Resultado de los cultivos solicitados por el servicio de emergencia HNERM

Antibiograma	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Cultivos con resultados positivos	184	73.60
Cultivos con resultados negativos	66	26.40
Total	250	100

Fuente: Propia

Tabla N° 32: Resultado de los cultivos solicitados por N° de casos en servicio de emergencia del HNERM

Resultados de cultivos		Carbapenemes Utilizados						N° de Casos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
		Ertapenem		Imipenem		Meropenem			
		N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%		
Cultivos solicitados	antibiograma con microorganismo sensible a carbapenemes	64	92.75	64	37.43	44	31.88	172	45.50
	antibiograma con microorganismo resistente a carbapenemes	0	0	0	0	1	0.72	1	0.26
	contaminados	0	0	9	5.26	2	1.45	11	2.91
	negativo	1	1.45	35	20.47	30	21.74	66	17.46
sin cultivos solicitados		4	5.80	63	36.84	61	44.20	128	33.86
Total		69	100	171	100	138	100	378	100.00

Fuente: Propia

El 93.48% (172) correspondieron a muestras de antibiograma con microorganismo sensible a Carbapenemes, 0.54% (1) presento ser una muestra de antibiograma resistente a Carbapenemes y 5.98% (11) fueron cultivos contaminados (tabla N° 32).

Las Bacterias aisladas (tabla N° 33) en mayor porcentaje fueron *Escherichia coli BLEE positivo* 63.01% (109), seguida por *Klebsiella pneumoniae BLEE positivo* 8.67% (15), *Escherichia coli* 6.36% (11), *Pseudomona aeruginosa* 5.78% (10), *Enterobacter cloacae* 2.89% (5) y *Proteus mirabilis BLEE positivo* 2.31% (4).

Tabla N° 33: Bacterias aisladas en N° de casos por medicamentos

Bacterias aisladas	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli BLEE positivo</i>	109	63.01
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE positivo</i>	15	8.67
<i>Escherichia coli</i>	11	6.36
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	10	5.78
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2.89
<i>Proteus mirabilis BLEE positivo</i>	4	2.31
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1.73
<i>Acinetobacter baumannii haemolyticus</i>	2	1.16
<i>Klebsiella</i>	2	1.16
<i>Morganella morganii</i>	2	1.16
<i>Chryseobacterium (flavobacterium) meningosepticum</i>	1	0.58
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0.58
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0.58
<i>Klebsiella oxytoca BLEE +</i>	1	0.58
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0.58
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.58
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0.58
<i>Staphylococcus aureus metilino resistente</i>	1	0.58
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	0.58
<i>Escasos coco gram positivos</i>	1	0.58
Total	173	100

Fuente: Propia

En la tabla N° 34 encontramos a las bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Ertapenem, donde *Escherichia coli BLEE positivo* obtuvo el 76.56% (49), seguido *Klebsiella pneumoniae BLEE positivo* 10.94% (7), *Escherichia coli* 6.25% (4), *Proteus mirabilis BLEE positivo* 4.69% (3) y *Enterobacter cloacae* 1.56% (1).

Tabla N° 34: Bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Ertapenem

Bacterias aisladas	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli BLEE positivo</i>	49	76.56
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE positivo</i>	7	10.94
<i>Escherichia coli</i>	4	6.25
<i>Proteus mirabilis BLEE positivo</i>	3	4.69
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1.56
Total	64	100

Fuente: Propia

Las bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron imipenem (tabla N° 35) encontramos que *Escherichia coli BLEE positivo* obtuvo 62.50% (40), seguido *Escherichia coli* 6.25% (4), *Pseudomona aeruginosa* 6.25% (4) y *Klebsiella pneumoniae BLEE positivo* 3.13% (2).

Tabla N° 35: Bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Imipenem

Bacterias aisladas	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli BLEE positivo</i>	40	62.50
<i>Escherichia coli</i>	4	6.25
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE positivo</i>	2	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3.13
<i>Klebsiella</i>	2	3.13
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1.56
<i>Morganella morganii</i>	1	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1.56
<i>Proteus mirabilis BLEE positivo</i>	1	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1.56
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	1.56
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	1	1.56
<i>Escasos coco gram positivos</i>	1	1.56
Total	64	100

Fuente: Propia

En la tabla N° 36, las bacterias aisladas en los cultivos solicitados a los pacientes que recibieron Meropenem, *Escherichia coli BLEE positivo* presento el 44.44% (20), seguido *Klebsiella pneumoniae BLEE positivo* 13.33% (6), igual la *Pseudomona aeruginosa* 13.33% (6).

Tabla N° 36: Bacterias aisladas en los cultivos solicitados por los pacientes que recibieron Meropenem

Bacterias aisladas	N° de casos por medicamentos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli BLEE positivo</i>	20	44.44
<i>Klebsiella pneumoniae BLEE positivo</i>	6	13.33
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	6	13.33
<i>Escherichia coli</i>	3	6.67
<i>Acinetobacter baumannii haemolyticus</i>	2	4.44
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	4.44
<i>Chryseobacterium (flavobacterium) meningosepticum</i>	1	2.22
<i>Klebsiella oxytoca BLEE positivo</i>	1	2.22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2.22
<i>Morganella morganii</i>	1	2.22
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2.22
<i>Staphylococcus aureus metilino resistente</i>	1	2.22
Total	45	100

Fuente: Propia

4.1.17 Rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenem

El 88.89% (336) de los casos continuaron su tratamiento con carbapenemes, 2.65% (10) rotaron a ceftriaxona, 1.06% roto amikacina, el resto roto a una diversidad de antimicrobianos (tabla N°37).

Tabla N° 37: Rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenemes

Antimicrobiano	N° de Casos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
Carbapenemes	336	88.89
Ceftriaxona	10	2.65
Amikacina	4	1.06
Ceftazidima	3	0.79
Piperacilina	3	0.79
Cefepime	2	0.53
Ceftazidima + Vancomicina	2	0.53
Cefuroxima	2	0.53
Ciprofloxacino + Metronidazol	2	0.53
Amoxicilina + Ac.Clavulanico	1	0.26
Cefazolina	1	0.26
Cefepime + Vancomicina	1	0.26
Ceftazidima + Amikacina + Sulfametoaxol	1	0.26
Ceftazidima + Clindamicina	1	0.26
Ceftriaxona + Clindamicina	1	0.26
Ciprofloxacino + Oxacilina	1	0.26
Ciprofloxacino e.v	1	0.26
Ciprofloxacino v.o	1	0.26
Clindamicina v.o	1	0.26
Nitrofurantoina v.o	1	0.26
Piperacilina/Tazobactam + Doxicilina v.o	1	0.26
Piperacilina/Tazobactam + Metronidazol	1	0.26
Sulfametoaxol v.o	1	0.26
Total	378	100

Fuente: Propia

De los 378 casos, solo un paciente presento una reacción de anafilaxia por el uso de imipenem, es decir el 99.74% (377) no presentó ninguna reacción adversa (tabla N° 38).

Tabla N° 38: Reacción adversa a Carbapenemes en las salas de emergencia HNERM

Reacción Adversa	N° de Casos (Frecuencia)	Porcentaje (%)
presentaron reacción	1	0.26
no presentaron reacción	377	99.74
total	378	100.00

4.2 Discusión

El objetivo del presente estudio era evaluar el uso y prescripción de carbapenemes en las salas de emergencia HNERM, debido a los pocos estudios en esta área y los estudios encontrados no reflejarían nuestra situación actual, por lo que las comparaciones de los resultados se están realizando con estudios de antimicrobianos en pacientes hospitalizados.

La mayor prescripción de carbapenemes se presentó en pacientes dentro del intervalo de 61 a 80 años, la edad media es de 64 años, y mayor predominio del sexo femenino 58%, esto se deba probablemente a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas en ellas y a la disminución de la inmunidad, lo cual con lleva a la adquisición de infecciones. De acuerdo a lo reportado en un estudio similar en España (16), la edad media de los pacientes es 67.7 años, y el mayor predominio del sexo masculino, mientras que un estudio de consumo, indicación y prescripción en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos de adultos del HNERM - Perú (20), la edad promedio de los pacientes fueron de 65.2, 58.5 y 62.1 respectivamente, con predominio del sexo masculino.

La prescripción de carbapenemes se dio en un 47.37% por tópico de medicina, llevando una relación con los datos obtenidos el servicio de emergencia, donde muestra que el mayor ingreso de pacientes es por este tópico (42).

Para los casos con Ertapenem, Imipenem y Meropenem, el diagnóstico más frecuente fue infección tracto urinario BLEE + con 69.35%, 23.39% y 16.67,

respectivamente. Podemos decir también que los diagnósticos asociados al uso del ertapenem se da en mayor porcentaje en bacteriemias por BLEE +; el Imipenem y el meropenem se utilizan en mayor porcentaje en infección del tracto urinario, y en menor porcentaje en infecciones de las vías respiratorias, siendo el más utilizado el imipenem.

El 76.19% de las prescripciones correspondieron a un carbapenem, lo que sugiere que la monoterapia fue la alternativa más utilizada, la asociación con vancomicina es la más utilizada, tanto para el imipenem 23.39% como para el meropenem 21.01%, mientras que el ertapenem se utilizó en un 100% como monoterapia. El uso de dos antimicrobianos para tratar los diferentes focos infecciosos está contemplado en la Guía de Tratamiento Antimicrobiano de Sanford. 43 ed. (38), pero se debe considerar que estos medicamentos tienen un amplio espectro de acción, lo cual permite tener una mayor cobertura a la hora de tratar con las bacterias.

El consumo de carbapenemes durante el año 2013 fue para el Imipenem con 4.63 DDD/100 camas-días, Meropenem con 1.75 DDD/100 camas-días y Ertapenem 0.93 DDD/100 camas-días, si lo comparamos con el estudio de Consumo, indicación y prescripción de antibióticos de Reserva en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos de adultos del HNERM – 2006 (20), el consumo de imipenem de nuestro estudio es menor al consumo del servicio de cuidados intensivos y medicina interna, pero no al servicio de cirugía general, mientras que el consumo del meropenem es mayor en relación a los tres servicios del estudio en mención.

El carbapenem que más se consumió fue el Imipenem 4.63 DDD/100 camas-días, esto significa que por cada día del periodo de estudio, de cada 100 camas ocupadas, 4 recibieron una DDD de Imipenem en las salas de emergencia.

El 92.75% de los casos con ertapenem, 37.43% de casos imipenem y el 31.88% de los casos meropenem fueron dirigidos por antibiogramas, en comparación con

un estudio en España (16) sobre el uso del ertapenem solo el 27% de tratamientos es dirigido por antibiograma en el 2008.

Solo el 45.50% de los casos con carbapenemes fue dirigido por un antibiograma sensible a carbapenem, nuestro estudio tiene un mayor porcentaje en comparación con un estudio realizado en Francia (19), en el **Hospital Universitario de Besancon**, solo el 40% de los casos fue dirigido por antibiograma en el 2012.

Entre los cultivos solicitados el 79.60% corresponde a urocultivos, teniendo una relación con el mayor porcentaje de casos con diagnósticos de infección tracto urinario.

En nuestro estudio, las bacterias aisladas más importantes fueron *Escherichia coli* BLEE positivo 63.01%, *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo 8.67%, *Escherichia coli* 6.36% y *Pseudomona aeruginosa* 5.78%, guardando una similitud con el estudio de realizado en las unidades de cuidados intensivos en América Latina (24), los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron de espectro extendido β - lactamasas *Enterobacteriaceae*, (30,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17%).

En la actualidad, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública (8), reconociendo que el uso inapropiado de antimicrobianos es la principal causa.

CONCLUSIONES

1. Las características de prescripción de carbapenemes fue mayor en pacientes de 61 a 80 años, con predominio del sexo femenino, el diagnóstico más frecuente al uso del ertapenem se da en bacteriemias por BLEE positivos; el Imipenem y el meropenem se utilizan principalmente en infección del tracto urinario, y en menor porcentaje en infecciones de las vías respiratorias.
2. La asociación de carbapenems con vancomicina es la más utilizada, tanto para el imipenem como para el meropenem, mientras que es más frecuente el uso de ertapenem en monoterapias.
3. Con la aplicación del método de la Dosis Diaria Definida (DDD) se demostró que la dosis prescrita por los médicos del servicio de emergencia, para el caso del ertapenem y meropenem están dentro del rango de la dosis establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la dosis prescrita del imipenem se encuentra elevada según el rango establecido por la OMS.
4. Se realiza antibiograma en un 45.50% de los casos de selección de carbapenemes, siendo el urocultivo el que se solicita con mayor frecuencia, las bacterias aisladas más importantes fueron *Escherichia coli* BLEE positivo, seguido por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo y *Escherichia coli*.
5. La rotación del 11.11% carbapenemes a otro antimicrobiano que no es carbapenems, siendo el principal antimicrobiano la ceftriaxona.

RECOMENDACIONES

- Se debe de evitar el uso de antimicrobianos en forma empírica o de manera irracional porque favorece la resistencia bacteriana, dado que, nuestra investigación demuestra que las entero bacteriáceas BLEE positivo son más frecuentes de lo que se creía entre los pacientes que no están hospitalizados e ingresan por algunos de los tópicos de emergencia.
- Al inicio del estudio, la unidad de farmacología clínica no cuenta con una guía antimicrobiana establecida, sería importante unificar criterios médicos en cuanto al uso de los fármacos antimicrobianos en la institución, y que sean plasmados en una guía antimicrobiana institucional con protocolo de lineamientos internos para la prescripción de los mismos, como cuentas otras instrucciones en otros países.
- Evaluar estrictamente los casos, donde se prescriben Carbapenemes por medio del informe de microbiología con ayuda de un acceso directo por parte de este servicio, para asegurar una correcta dispensación de los mismos y evitar un consumo innecesario de éstos medicamentos en la institución.
- Motivar al desarrollo de otros estudios de utilización de medicamentos como los de esquema terapéutico, de indicación - prescripción, entre otros, que tengan en cuenta indicadores y factores específicos como los servicios y programas de atención, diferentes grupos de medicamentos, grado de polimedición de los pacientes, especialidad prescriptora, etc. ya que además de facilitar procesos de mejoramiento de la calidad del servicio, contribuyen a la racionalización del uso de los medicamentos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action.2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf. Acceso el 10 de abril 2014
2. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Estrategias y metodologías de intervención para mejorar el uso de los antimicrobianos en el ámbito hospitalario: documento técnico. Lima: Ministerio de Salud; 2006.
3. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Protocolo Estudio sobre la Prescripción, el Uso y las Reacciones Adversas a los Antimicrobianos en Pacientes Hospitalizados. Ministerio de Salud. Lima: Ministerio de Salud; 2000
4. Asensio A, Canton R, Vaque J, Rossello J, Arribas JL. Utilización de los antimicrobianos en los hospitales españoles (EPINE 1990-1999). Med Clin (Barc) 2002; 118 (19): 731-6.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance. Stockholm: ECDC. Noviembre, 2013.
6. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, tuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. Antimicrob Agents Chemother.2007; 51(3): 864-7.
7. Yin X 1 , Canción F , Gong Y , Ma X , Wang Y , Cao S , Liu J , Z Lu . Una revisión sistemática de consumo de antibióticos en China 2012. Epub 2013 Jun 25.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo 2014. Centro de Prensa. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/> Acceso el 16 de mayo 2014.
9. EsSalud. Petitorio Farmacológico. 2011.
10. Ministerio de Salud. Lineamientos de Política Sectorial para el Periodo 2002-2012 y Principios fundamentales para el Plan Estratégico Sectorial del Quinquenio Agosto 2001 – Julio 2006; Lima – Peru 2002
11. Promoción del Uso Racional de Medicamentos. Resolución Ministerial N° 1240-2004 / MINSA. Política Nacional de Medicamentos;2004

12. ESSALUD. "Normativa de Uso del Petitorio Farmacológico de ESSALUD" Directiva N°005-GG-ESSALUD-2010
13. Organización Mundial de la Salud (OMS). Medicamentos: Uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva N° 338, mayo 2010. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/> Acceso el 10 de abril 2014.
14. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Alerta Digemid No10 – 2011: Resistencia a los Antimicrobianos: Si no actuamos hoy, no habrá cura mañana - Lima: Ministerio de Salud; 2011.
15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos (RAM). Nota descriptiva N° 194, marzo 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/> Acceso el 10 de abril 2014.
16. Monroy Ruiz M, Seco Melantuche R, Delgado Sanchez O, do Pazo Oubiña F, Periañez Parraga L. Estudio Prospectivo de Adecuación del Uso de Ertapenem, Junio 2006 – Junio 2008, España 2008
17. E. Hernández-Lorente, E. Hidalgo Albert, J.M. Guiu Segura y J. Monterde Junyent. Estudio de utilización de carbapenems en un hospital pediátrico de tercer nivel. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona 2008
18. Ikeda Y; Mamiya T; Nishiyama H; Narusawa S; Koseki T; Mouri A; Nabeshima T. Un sistema de permisos para el uso carbapenem reduce la incidencia de bacterias resistentes a los medicamentos y el costo de los antimicrobianos en un hospital general en Japón. 2012. MEDLINE ID: mdl-22515115
19. Jary F 1 , Kaiser JD , Henon T , Leroy J , Patry I , Blasco T , Limat S . El uso apropiado de los carbapenémicos en el hospital universitario de Besançon, Francia 2012, Epub 2012 Oct 6.
20. Arnao Távora y Celis Salinas. Consumo, indicación y prescripción de antibióticos de reserva en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud, Lima – Peru 2006.
21. Wirtz V; Dreser A; Gonzales R. Tendencias en el consumo de antibióticos en ocho países latinoamericanos entre 1997 y 2007. Rev Panam Salud Publica vol.27 n.3 Washington Mar. 2010
22. Pulido J. Estudio de Utilización de Antibióticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- 2008. [Tesis]. Lima: Universidad Winner; 2009.
23. Ecker Lucie. Ochoa Theresa J., Vargas Martha. Del Valle Luis J., Ruiz Joaquim. Preferencias de uso de antibióticos en niños menores de cinco años por médicos

de centros de salud de primer nivel en zonas periurbanas de Lima, Perú 2010.
Rev Peru Med Exp Salud Publica vol.30 n.2 Lima Apr. /Jun. 2013

24. Curcio Daniel J. La prescripción de antibióticos en las unidades de cuidados intensivos en América Latina. Argentina 2010. Rev. argent. microbiol. vol.43 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jun. 2011
25. Mendoza Patiño, Nicanor. Farmacología Médica. 2008. P 568, 616.
26. Jesus Medina Asensio. Guía de antimicrobianos y tratamiento de las infecciones. Segunda edición, 2000
27. Ignacio De Ahumada Vásquez, María Santana Falcón, Jose Serrano Molina, Farmacología práctica: para diplomaturas en ciencias de la salud. 2002
28. Chambers H. Quimioterapéuticos. In: Katzung B, editor. Farmacología básica y clínica. Décima ed. México: Manual Moderno; 2007. p. 751-806.
29. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Jan;27(1):44-52.
30. Gonzalo Ramirez Aznar. Manual de enfermedades infecciosas. Universidad Autónoma de San Luis Potosi. Segunda edición México, 1998.
31. Chambers H. Principios generales de la antibioticoterapia. In: Goodman, Gilman, editors. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima ed. México: Mc Graw Hill; 2006. p. 1095-109.
32. Organización Mundial de la Salud (OMS). Farmacorresistencia: Uso de los Antimicrobianos. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/use/es/>
Acceso el 10 de abril 2014
33. Cabrera S. Uso racional y responsable de antimicrobianos. Arch Med Interna 2009; XXXI; 2-3: 74-80
34. J. Rodríguez-Baño, J.R. Paño-Pardo, L. Alvarez-Rocha, Á. Asensio, E. Cercenado, J.M. Cisneros, J. Cobo, O. Delgado, J. Garnacho-Montero, S. Grau, Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles. Farm Hosp. 2012;36(1):33.e1---33.e30
35. Garcia P. Resistencia bacteriana en Chile. Rev Chil Infect 2003;20 (Supl 1): S11 – S23
36. Martín Clavo Susana, Martín Cillero Trinidad y Liso Rubio Javier. Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Farma Hospital. España 2012.

37. Lorenzo Velásquez. Farmacología básica y clínica. 18° ed. 2008
38. Sweetman Sean, Martindale. The Complete Drug Reference 36th edition 2009
39. Gilbert Dn, Moellering Rc, Eliopoulos Gm, Sande Ma. Guía de Tratamiento Antimicrobiano de Sanford. 43 ed. Estados Unidos de Norteamérica: Antimicrobial Therapy. 2013.
40. Laporte J.R, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento 2da edición 2007
41. Francisco Hernández-Chavarría. Fundamentos de Epidemiología: El Arte Detectivesco de la Investigación Epidemiológica; Costa Rica 2002.
42. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Indicadores Uso Racional de Medicamentos. Lima – Peru 2009.
43. Departamento de Emergencia Adultos HNERM – ESSALUD. Reporte de atenciones y hospitalización del servicio de Emergencia Adultos del HNERM 2013.
44. Departamento de Farmacia del HNERM – ESSALUD. Consumo de Carbapenemes en el HNERM 2013.

Anexo 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: USO Y PRESCRIPCIÓN DE CARBAPENEMES EN LAS SALAS DE EMERGENCIA ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL

EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE ESSALUD ENERO – DICIEMBRE 2013

Presentado por: Céspedes Paz, Demetrio Alejandro

PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES	DISEÑO	
<p>1. PROBLEMA PRINCIPAL</p> <p>¿Cuáles son las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud, de enero a diciembre del 2013?</p> <p>2. PROBLEMAS SECUNDARIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son las principales asociaciones antimicrobianas con los carbapenemes? • ¿Cuál es el consumo con carbapenemes, con respecto al total de pacientes ingresados a las Salas de Emergencia? 	<p>1. OBJETIVO GENERAL</p> <p>Describir las características de la prescripción y el uso de los carbapenemes en las salas de Emergencia Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud entre enero a diciembre del 2013</p> <p>2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Describir las principales asociaciones antimicrobianas con los carbapenemes • Determinar el consumo con carbapenemes, con respecto al total de pacientes ingresados a las Salas de Emergencia Adultos utilizando la Metodología DDD de la 	<p>1. VARIABLES INDEPENDIENTES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad (años) • Sexo • Diagnóstico de Ingreso • Diagnóstico de Infección • Antimicrobianos utilizados • Tiempo de hospitalización • Tiempo de utilización de antimicrobiano <p>2. VARIABLE DEPENDIENTES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consumo de antibiótico (Dosis Diaria Definida) • Consumo de Carbapenemes 	<p>1. TIPO DE INVESTIGACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Descriptiva <p>2. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Observacional ➤ Retrospectivo ➤ Inductivo <p>3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ No Experimental 	<p>4. POBLACIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ La población está constituida por todos los pacientes que ingresaron a las salas de emergencia del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins de Essalud entre los meses de enero a diciembre del 2013. <p>5. MUESTRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Con la base de datos entregada por el departamento de Farmacia del HNERM correspondiente a los pacientes atendidos por servicio de emergencia adultos, se tiene que durante el periodo de enero a diciembre 2013 se prescribió a 456 pacientes Meropenem, a 104 pacientes

<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la proporción de cultivos solicitados con respecto a los casos con prescripción de los carbapenemes? • ¿Cuál es la proporción de rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenemes? 	<p>organización Mundial de la Salud.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la proporción de cultivos solicitados con respecto a los casos con prescripción de carbapenemes. • Determinar la proporción de rotación a otro antimicrobiano que no sea carbapenemes 			<p>ertapenem y 1310 pacientes imipenem + cilastatina.</p> <p>Con un nivel de confianza del 95%, un error de muestreo (precisión) igual a 0.07, y asumiendo una prevalencia 50%, se calculó un tamaño de muestra de 138 pacientes prescritos con meropenem, 69 pacientes prescritos con ertapenem y 171 pacientes con imipenem + cilastatina, obteniendo un tamaño de muestra total de 378 pacientes.</p> <p>➤ Criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes que ingresaron a las salas de emergencia adultos del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins a quienes se prescribió carbapenemes por lo menos una dosis. 2) Pacientes mayores de 18 años
--	--	--	--	--

Anexo 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I	Ficha N°	Paciente (iniciales, apellidos y nombres)				N° seguro															
	Edad	Sexo	Peso (Kg)	Talla (cm)	Gestante	F. Ingreso:		N° de días													
						F. Salida:															
	TÓPICO DE ALIVIO	TÓPICO DE MEDICINA	TÓPICO DE CIRUGÍA			TÓPICO DE TRAUMATOLOGÍA	SHOCK TRAUMA														
	Diagnósticos					Diagnósticos															
	1)					6)															
	2)					7)															
	3)					8)															
	4)					9)															
	5)					10)															
II	Inicio de Antimicrobiano																				
	Fecha de Inicio																				
	Antimicrobiano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	III	Inicio de Antimicrobiano en Estudio																			
TÓPICO DE ALIVIO		TÓPICO DE MEDICINA	TÓPICO DE CIRUGÍA	TÓPICO DE TRAUMATOLOGÍA	SHOCK TRAUMA	SALA DE OBSERVACIÓN															
Diagnósticos										Diagnósticos											
1)										2)											
Antimicrobiano		Dosis	intervalo			Antimicrobiano	Dosis	intervalo													

IV	Interacción Medicamentosa				
	Medicamentos Implicados	Observaciones:		Medicamentos Implicados	Observaciones:
V	Reacción Adversa Medicamentosa				
	Manifestación Clínica		Antimicrobiano	Se reportó :	
VI	Análisis Solicitados				
	Orina Completa	No	Si	Gérmenes	Fecha de emisión:
	Bioquímica	No	Si	Creatinina	Fecha de emisión:
	Hematología	No	Si	leucocitos	Fecha de emisión:
	otros:				
					Fecha de emisión:
					Fecha de emisión:
VI I	Cultivos				
	Urocultivó	No	Si		Fecha de emisión:
	Hemocultivo	No	Si		Fecha de emisión:
	Catéter V. C.	No	Si		Fecha de emisión:
	Secreción	No	Si		Fecha de emisión:
	Observaciones:				

Anexo 3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Dimensión	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Codificación/ Unidad de medida	Tipo	Escala	Técnica
De uso	Edad	Tiempo en que una persona ha vivido desde su nacimiento	Número de años registrados en la historia clínica	Edad en años cumplidos	Independiente	Intervalo	Revisión de la historia clínica
	Sexo	Condición que distingue al hombre de la mujer	Característica sexual	Masculino Femenino	Independiente	Nominal	Revisión de la historia clínica
	Tiempo de hospitalización en emergencia	Período de tiempo requerido para el restablecimiento de la salud	Días que el paciente estuvo hospitalizado en emergencia	Días	Independiente	Nominal	Revisión de la historia clínica
De prescripción	Diagnóstico de Ingreso	Condición clínica del paciente dada por determinación o identificación de una enfermedad mediante los síntomas que presenta	Diagnostico registrado en la historia clínica		Independiente	Nominal	Revisión de la historia clínica

	Diagnóstico de Infección	Condición clínica del paciente que amerita el uso de antimicrobiano para tratamiento	Diagnóstico de infección registrada en los formatos de autorización de Antibióticos de Reserva		Independiente	Nominal	Revisión de la historia clínica
	Antimicrobianos utilizados	Antimicrobianos utilizados para tratar la infección	Antimicrobianos registrados en la historia clínica		Independiente	Nominal	Revisión de la historia clínica
	Tiempo de utilización de antimicrobiano	Periodo de tiempo que requirió el uso de antimicrobianos	Días que requirió el uso de antimicrobianos	Días	Independiente	Nominal	Revisión de la historia clínica
	Consumo de Carbapenemes	Cantidad total de unidades farmacéuticas consumidas de cada Carbapenemes	Cantidad de unidades en números	Ampollas o viales	Dependiente	Razón	Revisión de reportes de farmacia
	Dosis Diaria Definida	Dosis de mantenimiento promedio supuesta por día de un fármaco, cuando se usa en su indicación principal en adultos	Dosis en gramos o mg establecida por el sistema DDD de la OMS para cada fármaco	Unidad de medida Internacional Estándar de consumo de medicamentos, en DDD/100 camas - día	Dependiente	Razón	Revisión del sistema DDD de la OMS

Anexo 4: INFORME MICROBIOLÓGICO

Informe de microbiología

HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATTI MARTINS

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA

SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA

Nombre	Muestra	Estado	Final
ID del paciente	Origen	Fecha Esta...	/ /2013
Fecha de naci...	Servicio ais	F. muestra	/ /2013
Med resp	EMERGENCIA ADULTO	Méd sol	

1 Escherichia coli Estado: Final / /2013
 PRUEBA CONFIRMATORIA BLEE+

1 E. coli	CIM	Interps
Amicacina	<=16	S
Amp/Sulbactam	16/8	I
Ampicilina	>16	R*
Aztreonam	>16	ESBL
Cefalotina	>16	R*
Cefepima	>16	R*
Cefotaxima	>32	ESBL
Cefotaxima/A Clavulánico	<=0.5	
Ceftazidina	>16	ESBL
Ceftazidima/A Clavulánico	<=0.25	
Ceftriaxona	>32	ESBL
Cefuroxima	>16	R*
Ciprofloxacina	>2	R
Ertapenem	<=1	S
Gentamicina	>8	R
Imipenem	<=1	S
Levofloxacina	>4	R
Meropenem	<=1	S
Nitrofurantoina	<=32	S
Pip/Tazo	<=16	S
Piperacilina	>64	R*
Tetraciclina	>8	R
Tigeciclina	<=2	S
Tobramicina	>8	R
Trimet/Sulfa	>2/38	R

S	= Sensible	N/R	= No informado	Blanco	= Dato no disponible, o antimicrobiano no probado
I	= Interpretación informada	---	= No probado	ESBL	= Beta-lactamasa de amplio espectro
R	= Resistente	POS	= Positivo	Blac	= Beta-lactamasa positiva
ME	= (mg/ml) (ng/l)	NEG	= Negativo	TFG	= Gaps (oxid. dependiente)

- S* = Interpretación predictiva sensible
- R* = Interpretación predictiva resistente
- ESB* = Posible ESBL. Se precisan pruebas para confirmar ESBL frente a otras beta-lactamasas
- B = Beta-lactamasa inducible. Aparece en lugar de Sensible en especies portadoras de beta-lactamasas inducibles, pueden ser potencialmente resistentes a todos los antibióticos beta-lactámicos. Se recomienda monitorizar las pacientes durante/después de la terapia. Utilizar otro/combinao con antibióticos beta-lactámicos.

I = Interpretación informada modificada

Para aislamientos de LCP y sangre se recomienda una prueba de betalactamasa para las especies de enterococos

Nombre	Muestra	Estado	Final
ID del paciente	Origen	Fecha Esta...	/ /2013
Fecha de naci...	Planta/Hab	F. muestra	/ /2013
	EMEA		

Impresión / /2014

Página 1 de 1

Téc: _____