



Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**TESIS**

**“UTILIZACIÓN DE CARBAPENEMS EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS - HOSPITAL NACIONAL PNP “LUIS N. SÁENZ”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**BACHILLER: MÁRQUEZ LOZANO, Karen Natali  
ASESOR: Q. F. RODRÍGUEZ ARIZÁBAL, Julio**

**LIMA - PERÚ**

**2015**

Dedico esta tesis a Dios, a la Virgen del Carmen, quienes inspiraron mi espíritu para la conclusión de este trabajo. A mi esposo Joseph quien me apoyó y alentó para continuar, cuando parecía que me iba a rendir. A mis compañeros de estudio, a mis maestros y amigos, quienes sin su ayuda nunca hubiera podido hacer esta tesis. A todos ellos se los agradezco desde el fondo de mi alma. Para todos ellos hago esta dedicatoria.

Dirijo mi agradecimiento al Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” y a sus autoridades, quienes permitieron la realización de esta tesis, al departamento de Farmacia del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, conformado por Químicos farmacéuticos, técnicos y digitadores, que siempre estuvieron presentes para darme su apoyo incondicional, al Q.F Julio Rodríguez Arizábal por su valiosa guía y apoyo en la realización de esta tesis.

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

## RESUMEN

En el presente estudio se determinó las características de consumo de carbapenems en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” en el período de enero a julio 2014, es un estudio de carácter descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Se utilizó como referencia los datos obtenidos de 1 265 pacientes usuarios de carbapenems, de los cuales hubo un consumo de 1 696 ertapenem de 1gr, 9 427 imipenem + cilastatina y 758 ampollas de meropenem de 1gr.

El uso de carbapenems fue mayor en pacientes adultos mayores, el carbapenem más usado en el período de enero a julio del 2014 fue imipenem + cilastatina. El antimicrobiano que más costo genera a la farmacia Interna durante el mismo período fue el ertapenem s/ 352,857.23. El servicio que más prescribe los carbapenems es el servicio de cirugía general.

La Dosis Diaria Definida (DDD) para el caso del ertapenem fue 2.39 DDD/100 camas-días, meropenem 1.83 DDD/100 camas-días del imipenem 3.32 DDD/100 camas-días, se encuentran elevadas según el rango establecido por la OMS en el caso del Imipenem y el Ertapenem. El antimicrobiano de mayor prescripción y rotación en la farmacia de interna del HN PNP es la ceftriaxona 1g.

**Palabras claves:** Carbapenems, paciente hospitalizado, Dosis diaria definida (DDD), estudio de utilización de medicamentos, DURGS.

## ABSTRACT

In the present study the characteristics of carbapenems consumption was determined in hospitalized patients PNP National Hospital "Luis N. Sáenz" in the period from January to July 2014, is a descriptive study, observational, retrospective and cross-sectional nature.

Data from 1 265 patients using carbapenems, of which there was a consumption of 1 696 ertapenem 1g, imipenem + cilastatin 9 427 and 758 ampoules of 1g meropenem was used as reference.

The use of carbapenems was higher in elderly patients; carbapenem most used in the period from January to July 2014 was imipenem + cilastatin. The antimicrobial most cost pharmacy generated during the same period was the ertapenem s / 352,857.23. The service most prescribed carbapenems is general surgery.

The Defined Daily Dose (DDD) in the case of ertapenem was 2.39 DDD / 100 bed-days, meropenem 1.83 DDD / 100 bed-days of imipenem 3.32 DDD / 100 bed-days are elevated by rank established by WHO in case imipenem and ertapenem. The highest antimicrobial prescribing and pharmacy rotation of HN internal PNP is ceftriaxone 1g.

**Keywords:** Carbapenems, inpatient, defined daily dose (DDD), drug utilization study, drugs

## ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
RESUMEN.....	IV
ABSTRAC.....	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	X
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XIII
INTRODUCCIÓN.....	XIV
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>15</b>
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	15
1.2 Formulación del problema.....	17
1.2.1 Problema principal.....	17
1.2.2 Problemas secundarios.....	17
1.3 Objetivos de la Investigación.....	18
1.3.1 Objetivo general.....	18
1.3.2 Objetivos específicos.....	18
1.4 Justificación e importancia de la investigación.....	18

<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	21
2.1 Antecedentes de la investigación.....	21
2.1.1 Antecedentes Internacionales.....	21
2.1.2 Antecedentes Nacionales.....	23
2.2 Bases Teóricas.....	26
2.2.1 Generalidades de los Antimicrobianos.....	26
2.2.2 Uso apropiado de los Antimicrobianos.....	27
2.2.3 Resistencia a los Antimicrobianos.....	29
2.2.4 Carbapenems.....	54
2.2.5 Estudio de utilización de medicamentos.....	76
2.2.6 Estudios de consumo.....	77
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	88
3.1 Tipo de investigación.....	88
3.1.1 Método de Investigación.....	88
3.1.2 Técnica de Investigación.....	88
3.1.3 Diseño de la investigación.....	89
3.2 Población y muestreo de la investigación.....	89
3.2.1 Población de estudio.....	90
3.2.2 Muestra de estudio.....	90
3.3 Variables e indicadores.....	91
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	92

3.4.1 Técnicas.....	92
3.4.2 Instrumentos.....	92
3.4.3 Unidad de análisis.....	93
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE</b>	
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>94</b>
4.1 Resultados.....	94
4.2 Discusión.....	118
CONCLUSIONES.....	121
RECOMENDACIONES.....	123
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	125
ANEXOS.....	129
<b>Anexo 1:</b> Indicadores hospitalarios.....	130
<b>Anexo 2:</b> Operacionalización de variables.....	131
<b>Anexo 3:</b> Receta del paciente hospitalizado HN- PNP.....	132
<b>Anexo 4:</b> DECRETO N° 21 – 2015-DIREJESAN.PNP.HN.LNS.SUBDIR.....	132
GLOSARIO.....	135



## ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla N° 1:** Esquemas de clasificación de B- lactamasas bacterianas y sus correspondientes sustratos..... 42
- **Tabla N° 2:** Clasificación por géneros de las enterobacterias..... 47
- **Tabla N° 3:** Factores de riesgo asociados con bacterias productoras de BLEE..... 48
- **Tabla N° 4:** Clasificación de antibióticos B-lactámicos..... 51
- **Tabla N° 5:** Resumen de las alternativas terapéuticas en infecciones por microorganismos productores de BLEE..... 53
- **Tabla N° 6:** Fármacos por unidades de consumo por costo en la Farmacia Interna del HN PNP..... 95
- **Tabla N° 7:** Antimicrobianos con mayor rotación por unidades en la farmacia Interna del HN PNP enero- julio 2014..... 97
- **Tabla N° 8:** Antimicrobianos con mayor rotación costificado por unidades en la farmacia Interna del HN PNP enero- julio 2014.... 98
- **Tabla N° 9:** Parámetros evaluados del Ertapenem 1g I.V enero – julio 2014..... 105
- **Tabla N° 10:** Parámetros evaluados del Meropenem 1g I.V Fco. Vial. Enero – julio 2014..... 106

- **Tabla N° 11:** Parámetros evaluados del Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg Enero – julio 2014..... 107
- **Tabla N° 12:** Consumo Total de por meses Ertapenem 1g I.V en la Farmacia Interna HN PNP enero – julio 2014..... 108
- **Tabla N° 13:** Consumo Total de por meses Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco. En la Farmacia Interna HN PNP enero – julio 2014..... 109
- **Tabla N° 14:** Consumo Total de por meses Meropenem 1g I.V Fco. en la Farmacia Interna HN PNP enero – julio 2014..... 110
- **Tabla N° 15:** Consumo global semestral de carbapenems en el período enero a julio 2014 HN PNP..... 113

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

- **Gráfico N° 1:** Distribución de pacientes usuarios de carbapenems por género. Enero – julio 2014..... 94
- **Gráfico N° 2:** Fármacos con mayor rotación por unidades en la farmacia interna del HN PNP..... 96
- **Gráfico N° 3:** Variación de consumo por unidades de Ertapenem durante los años 2012, 2013 y enero – julio 2014 Farmacia Interna HN PNP..... 99
- **Gráfico N° 4:** Variación de consumo de Meropenem durante los años 2012, 2013 y enero – julio 2014 Farmacia Interna HN PNP..... 100
- **Gráfico N° 5:** Variación de consumo de Imipenem durante los años 2012, 2013 y enero – julio 2014..... 101
- **Gráfico N° 6:** Consumo de Ertapenem 1g por servicio período enero – julio 2014..... 102
- **Gráfico N° 7:** Consumo de Meropenem 1g por servicio período enero – julio 2014..... 103
- **Gráfico N° 8:** Consumo de Imipenem 500mg por servicio período enero – julio 2014..... 104
- **Gráfico N° 9:** Consumo de carbapenems por meses expresados en N° DDD consumidas en la Farmacia Interna del HN PNP enero- julio

2014.....	111
• <b>Gráfico N° 10:</b> Consumo de carbapenems por meses expresados en N° DDD/100 camas-días consumidas en la Farmacia Interna del HN PNP enero- julio 2014.....	112
• <b>Gráfico N° 11:</b> Consumo global semestral de carbapenems expresado en mg consumidos en el período enero a julio 2014 HN PNP.....	114
• <b>Gráfico N° 12:</b> Consumo global semestral de carbapenems expresado en N° DDD consumidas en el período enero a julio 2014 HN PNP.....	115
• <b>Gráfico N° 13:</b> Consumo global semestral de carbapenems expresado en DDD/100 camas - días consumidos en el período enero a julio 2014 HN PNP.....	116
• <b>Gráfico N° 14:</b> consumo total por unidades de carbapenems año: 2012, 2013, 2014.....	117

## ÍNDICE DE FIGURAS

• <b>Figura N° 1:</b> Estructura química del Ertapenem.....	60
• <b>Figura N° 2:</b> Estructura química del Imipenem.....	63
• <b>Figura N° 3:</b> Estructura química del Meropenem.....	71

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal del siguiente estudio es “Describir las características de consumo de los carbapenems (Ertapenem, meropenem e imipenem) en el área de hospitalización del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” durante el período de enero a julio del 2014.

Se realizó un estudio descriptivo – observacional, corte transversal, retrospectivo, en donde la población está constituida por todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” entre los meses de enero a julio del 2014, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: 1. Pacientes que se hospitalizaron en las diferentes áreas del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” a quienes se prescribió carbapenems por lo menos una dosis. 2. Pacientes mayores de 18 años.

Este estudio es importante para determinar las características del consumo de los carbapenems y el gasto que estos ocasionan. Se busca implementar medidas para frenar la resistencia bacteriana y para la utilización más eficiente de los recursos del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, procurando la disminución en el consumo de medicamentos de precios elevados, reservándolos para aquellos tratamientos estrictamente necesarios. Se facilitará la aplicación de medidas que promuevan el uso racional de los antimicrobianos en busca del aseguramiento de la calidad terapéutica.

## **CAPÍTULO I:**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1 Descripción de la realidad problemática**

La terapia antimicrobiana salva miles de vidas humanas y alivia el sufrimiento de muchas otras. Considerada como una de los aportes más valiosos que se hayan descubierto; sin embargo, es cada vez mayor el riesgo de obtener un efecto diferente por el uso inadecuado que se hace de ella.

Los antimicrobianos constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor prescripción y uso, ocupan uno de los primeros lugares en los gastos de farmacia de un hospital. Aproximadamente a más de la mitad de pacientes hospitalizados se le administra antibióticos tanto en indicaciones terapéuticas como profilácticas. Significativamente en la mayoría de estos se hace un uso incorrecto. Los carbapenems antimicrobianos de amplio espectro, considerados de uso restringido (R2), su uso requieren autorización previa de la Unidad de Farmacología Clínica, Comités Farmacológicos o Comités de Infecciones y por último uso de guías clínicas de tratamiento, tal como lo indica el Petitorio Nacional Único de

Medicamentos Esenciales (PNUME). Su empleo está en aumento sin una debida justificación microbiológica. (1)

Las consecuencias generadas por el uso masivo e injustificado de los antimicrobianos representan en la actualidad serios problemas en el contexto de la salud pública global.

El uso inapropiado de los antibacterianos ha originado la aparición de un número cada vez mayor de gérmenes multirresistentes, como por ejemplo las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que han mostrado resistencia frente a las cefalosporinas, los monobactámicos y en menor proporción a los aminoglucósidos; siendo los Carbapenems la terapia de elección en infecciones generados por bacterias BLEE; por consiguiente ha dado lugar, al uso de antibióticos nuevos, a menudo más costosos y que podrían generar incluso reacciones adversas mucho más serias. Además, el control de los microorganismos farmacorresistentes ocasiona un gasto particularmente elevado para el sistema de salud.

En América Latina esta situación es más preocupante que en los países europeos. En el Perú, hay una mayor frecuencia de uso incorrecto de los antibióticos de reserva en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Se



aprecia una elevada y constante tasa de crecimiento de resistencia bacteriana a los antimicrobianos tradicionales y también a los antibióticos nuevos.

## **1.2 Formulación del problema:**

### **1.2.1 Problema principal:**

- ¿Cuáles son las características de consumo de Carbapenems en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” enero – julio 2014?

### **1.2.2 Problemas secundarios:**

- ¿Cuál es el antimicrobiano de mayor uso y costo en el hospital?
- ¿Existe variación en el consumo de carbapenems en los últimos dos años?
- ¿Existe una política de uso de carbapenems en pacientes hospitalizados?
- ¿Cuál es el consumo de carbapenems (expresado como DDD/ camas – días) en los diversos servicios de hospitalización?

### **1.3 Objetivos de la Investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar las características de consumo de Carbapenems en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” enero – julio 2014.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Determinar que antimicrobiano tiene mayor uso y costo en el hospital.
- Evaluar las variaciones de consumo de carbapenems en los dos últimos años.
- Evaluar la política de utilización de ertapenem, imipenem y meropenem en pacientes hospitalizados.
- Determinar el consumo de carbapenems (expresado como DDD/ camas – días) en los diversos servicios de hospitalización.

### **1.4 Justificación e importancia de la investigación**

En el Perú, son muy pocos los estudios realizados respecto al uso de medicamentos como los carbapenems, 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.

Desde hace unos años existe una gran preocupación por el incremento en el consumo de fármacos de uso restringido. En el Perú los datos que están disponibles son insuficientes, sin embargo la información que arroja resulta preocupante.

En el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” la información sobre la utilización de medicamentos, consumo de los antimicrobianos, son limitadas; no existe un protocolo de uso de carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem), solamente se ha optado por restringir su uso en cuanto a lograr una disminución de su empleo. Por ello resulta imperativo el desarrollo de estudios que evalúan el consumo de los antibióticos.

Con el presente estudio se amplió los conocimientos acerca de las características del consumo de los carbapenems y el gasto que ocasionan. Se implementó medidas para frenar la resistencia bacteriana y para la utilización más eficiente de los recursos del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, procurando la disminución en el consumo de medicamentos de precios elevados, reservándolos para aquellos tratamientos estrictamente necesarios.

De esta manera se contribuyó a informar y sensibilizar al profesional de salud, también a facilitar la aplicación de medidas que promuevan el uso racional de los antimicrobianos. Se garantizará que los pacientes

hospitalizados y ambulatorios reciban fármacos que sean los indicados para su problema infeccioso, en dosis individualizadas, durante un período de tiempo adecuado; esto es, aseguramiento de la calidad terapéutica. Por otro lado se buscó abaratar costos tanto para el paciente como para la institución, balanceando de esta forma el riesgo, beneficio y el costo. (2).

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes de la investigación

##### 2.1.1 Antecedentes Internacionales

En un estudio realizado por Aparicio Bolufer J.V, Taboada Montero C. Madrid (2004). **ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE UN HOSPITAL COMARCAL.** Con el objetivo de detectar desviaciones en el uso de los antibióticos; concluyendo que los antibióticos de uso restringido han aumentado su uso relativo, se detectaron cambios en el patrón de utilización de antibióticos; que los carbapenems aumentaron su porcentaje de utilización en DDD de 1.5% a 2.1% en los períodos de estudio. (3)

En el estudio de Hernández Lorente E, Hidalgo Albert E, Guiu Segura JM, Monerde Junyent J. Barcelona (2008). **ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE CARBAPENEMS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL.** Con el objetivo de conocer la utilización de los carbapenems en un hospital pediátrico, así como

analizar el grado de adherencia a las recomendaciones de la Política de Utilización de Antibióticos del Hospital; se concluye que el patrón de utilización de carbapenems muestra un uso casi exclusivo de meropenem frente a imipenem; y que la mayoría de las prescripciones se ajustan a las recomendaciones de la Política de antibióticos del Hospital. (4)

En el estudio de Monroy Ruiz M, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, Pazo Oubiña F, Periañez Párraga L. Zaragoza (2008).

**ESTUDIO PROSPECTIVO DE ADECUACIÓN DEL USO DE ERTAPENEM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON DURETA.**

Con el objetivo de evaluar el grado de adecuación a los criterios de uso establecidos; se concluyó que en un 81% de los casos el uso fue adecuado y en un 18% de los tratamientos no se consideró justificado su uso, además que es necesario mejorar la adecuación de uso de ertapenem en infecciones causadas por enterobacterias BLEE. (5).

### 2.1.2 Antecedentes Nacionales

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

En el estudio de Fort Sánchez. M. Meza Montoya J. Lima (2005).

#### **ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE CEFTRIAJONA Y CEFTAZIDIMA EN LA SALA DE PACIENTES CRÍTICOS DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGROYEN DE ES SALUD.**

Con el objetivo de determinar las características del uso de ceftriajona, ceftazidima y evaluar la prescripción con la Guía de tratamiento antimicrobiano Sanford en la Sala de Pacientes Críticos del Servicio de Emergencia. Concluyen que existe un alto uso de estos dos antimicrobianos coincidiendo con otros estudios de utilización de antimicrobianos. (6)

El estudio realizado por Arnao Távora L, Celis Salinas J. Lima (2006).

#### **CONSUMO, INDICACIÓN Y PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE RESERVA EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA, CIRUGÍA GENERAL Y CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS – ES SALUD.**

Con el objetivo de describir el consumo, indicaciones y las prescripciones de antibióticos de reserva, utilizando la metodología ATC/ DDD; concluyen que existe un consumo de antibióticos de reserva por

encima de referencias internacionales el consumo de antibióticos de reserva fue de 91.6 DDD/100 camas – día y los antibióticos con mayor consumo fueron Imipenem / cilastatina y Cefepime. (7)

Pulido J. Lima (2008). **ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.** Con el objetivo de conocer los patrones y tendencias en el uso de los antimicrobianos y sus implicancias económicas, en los servicios de hospitalización; se concluyó que el grupo farmacoterapéutico de mayor uso fueron las quinolonas y el de mayor impacto económico los carbapenems (Imipenem / Cilastatina 500mg/500mg y Meropenem 500mg). El área de mayor uso y gasto en antibióticos fue el servicio de medicina interna, siendo las cefalosporinas de tercera generación las de mayor uso y las de mayor gasto los carbapenems (Imipenem / Cilastatina 500mg/500mg un 39%), así también el consumo de carbapenems en el hospital fue de un 3%. (8)

Rodríguez Sosa G, Romero B, Samalvides F. Perú (2014). **CARACTERÍSTICAS DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL**



**DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN UN HOSPITAL DE LIMA.** Con el objetivo de determinar las características de la prescripción y uso de los antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el departamento de Enfermedades Infecciosas; concluye que la prescripción de antimicrobianos en el Departamento de enfermedades Infecciosas, al igual que la proporción de las prescripciones adecuadas para la selección, dosis, intervalo y vía de administración, no existió sustento microbiológico en la mayor parte de las prescripciones. (9)

Céspedes Paz D. Lima (2014). **USO Y PRESCRIPCIÓN DE CARBAPENEMS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE ESSALUD.** Con el objetivo de describir las características de la prescripción y el uso de los carbapenems y describir las principales asociaciones antimicrobianas con los carbapenems; se concluye que las características de prescripción de carbapenems fue mayor en pacientes mujeres de 61 a 80 años, 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. (10).

## **2.2 Bases Teóricas**

### **2.2.1 GENERALIDADES DE LOS ANTIMICROBIANOS**

El uso de los agentes antimicrobianos en la terapéutica de las enfermedades infecciosas, ha constituido un acontecimiento sin precedentes, porque la curación y control de las infecciones permitió modificar favorablemente el panorama de la morbilidad y mortalidad del adulto. El desarrollo de la antibioticoterapia en la actualidad, permite un eficaz tratamiento de infecciones bacterianas agudas y algunas enfermedades crónicas. El desarrollo alcanzado por la microbiología en nuestros días, ha permitido identificar otros tipos de microorganismos e infecciones, por lo que se hace necesario el uso de nuevos fármacos para su tratamiento. Los antibióticos son sustancias químicas producidas por diferentes especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) o sintetizados por métodos de laboratorio, suprimen el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente destruirlos. Estos compuestos difieren marcadamente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en su mecanismo de acción y espectro antimicrobiano. Con frecuencia se han utilizado de manera indistinta los términos antibiótico, antimicrobiano y quimioterápico para designar sustancias químicas definidas con actividad contra

microorganismos específicos, como ya señalamos, el antibiótico es una sustancia producida en la naturaleza por microorganismos vivos o sintetizada en el laboratorio, por lo que se considera un producto de la evolución y puede conferir una ventaja selectiva a quienes los producen en un ecosistema específico.

Desde el punto de vista técnico, los antibióticos difieren de los quimioterápicos en que estos últimos son productos de síntesis química, aunque algunos como las sulfonamidas tienen actividad antibacteriana, por lo que se ha propuesto el término Antimicrobiano para describir a todas las sustancias con esta actividad, ya sean naturales o de origen sintético. (11)

### **2.2.2 USOS APROPIADO DE LOS ANTIMICROBIANOS:**

La Estrategia Mundial de la OMS define como uso apropiado de los antimicrobianos el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico – terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana.

Los principios generales que se aplican al uso apropiado de los antimicrobianos son iguales a los otros productos medicinales. Un elemento adicional en el caso de los antimicrobianos es que el tratamiento individual puede repercutir en la salud de la sociedad,

como resultado de la presión selectiva ejercida por todos los usos de estos fármacos. Además, el fracaso terapéutico debido a agentes patógenos farmacorresistentes o superinfecciones aumentan el potencial de diseminación de tales microorganismos en todo un hospital o en la comunidad. A pesar de que este es un riesgo que se corre incluso con el uso apropiado de los antimicrobianos, su uso incorrecto aumenta la presión selectiva total en beneficio de los microorganismos farmacorresistentes.

La elección del medicamento antimicrobiano apropiado puede ser sencilla en presencia de agentes causales conocidos o que pueden deducirse con bastante certeza de la presentación clínica del paciente. Sin embargo, cuando se carece de un diagnóstico microbiológico fidedigno o en caso en que son varios los agentes patógenos causales de una misma presentación clínica, el tratamiento empírico es común, y a menudo, incluye fármacos antimicrobianos de espectro ampliado. En condiciones ideales, la elección del medicamento debería hacerse con base en la información local o regional de la vigilancia de la resistencia y siguiendo las normas de tratamiento. No obstante, la realidad dista, mucho del ideal. (12)

### **2.2.3 RESISTENCIA BACTERIANA:**

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural. Cada vez que se ha puesto en uso un nuevo agente antimicrobiano en el ámbito clínico, el laboratorio ha detectado a continuación cepas de microorganismos resistentes al mismo, es decir, cepas que pueden reproducirse en presencia de concentraciones mayores del fármaco de las que se administra a las personas en dosis terapéuticas. Este tipo de resistencia puede resultar de una característica de toda la especie o presentarse entre cepas de especies que por lo general son sensibles, pero desarrollan resistencia por mutación o transferencia genética. Los genes resistentes codifican varios mecanismos por medio de los cuales los microorganismos pueden resistir los efectos inhibitorios de agentes antimicrobianos específicos. Tales mecanismos también generan resistencia a otros antimicrobianos de la misma clase y, a veces, a muchos compuestos de diferentes clases.

Todos los agentes antimicrobianos tienen el potencial de seleccionar subpoblaciones de microorganismos farmacorresistentes. Es más, con el amplio uso que se da a estos medicamentos, la prevalencia de la resistencia a cada fármaco nuevo ha ido aumentando. Si bien este fenómeno varía de una zona geográfica a otra y también a lo largo

del tiempo, lo cierto es que tarde o temprano todo antimicrobiano genera resistencia.

Hay muchas pruebas que avalan la posición de que el consumo total de antimicrobianos es el elemento fundamental de la selección de la resistencia. No obstante, la relación entre uso y resistencia no constituye una simple correlación, ya que, en particular, poco se conoce sobre la contribución relativa del modo de empleo (dosis, duración del tratamiento, vía de administración, intervalo entre dosis) en comparación con la del consumo total. Paradójicamente, el uso insuficiente debido a falta de acceso, dosis inadecuada, incumplimiento o productos de mala pueden ser tan importantes en cuanto a la resistencia como el uso excesivo. Sin embargo, no se discute que el uso inadecuado de antimicrobianos no da los resultados terapéuticos esperados y se asocia con la generación de resistencia.

Por las razones anteriores, el mejorar el uso de estos fármacos debe ser una prioridad si se ha de controlar la aparición y diseminación de la resistencia. (13)

### **Mecanismos de resistencia:**

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde

el ambiente biológico y otro el bioquímico. Se conoce como resistencia natural a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionales con el incremento de dosis del antibiótico. La resistencia adquirida aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones). En el primero se dan casos tales como la transformación de una Betalactamasa en una Betalactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. Existen otras denominaciones de resistencia como son:

- Resistencia relativa o intermedia: ocurre un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.
- Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual.

- Seudorresistencia: ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo.

Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la MIC es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC/MIC mayores de lo que permite la persistencia del microorganismo.

#### **Elementos móviles de resistencia adquirida:**

El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos apareados, mientras las macroevolutivas afectan segmentos de ADN.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad.



Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia.

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple).

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, a saber:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente

- a. **Destrucción e inactivación del antibiótico:** Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de amino glucósidos, cloranfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Sabemos que los antibióticos, B-lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La B-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

- Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpenicilinas y cefaloridina.
  - ✓ Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA -1, OXA - 2) la tipo A producida por Staphylococcus aureus, enterobacteras (TEM - 1, SMV - 1) éstas últimas (E.Coli y Klebsiella Pneumoniae respectivamente) de alta importancia pues codifican la B- Lactamasa de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.
  - ✓ Carbecilinasas que hidrolizan penicilina
  - ✓ Betalactamasas de espectro extendido.
  - ✓ Oximino B-lactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.
  - ✓ Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalactámicos y son resistentes a la inhibición del clavulanato.
  - ✓ Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas en plásmidos. Entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la acetil transferasa (AAC), fosfatidil transferasa (APH) y adenil transferasa (ANT o AAD). Cuando un aminoglucósido es inactivado ya no puede

unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas.

b. **Alteración del sitio blanco:** En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dados que es esta enzima su sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican para las topoisomerasas II y IV. Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos.

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidopteorato y dihidrofolato reductasa. La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando

cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.

Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo: la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo de resistencia de *S. aureus*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos.

El mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S.

Cabe destacar en este punto los mecanismos de meticilino resistencia por producción de una proteína ligadora de penicilina (PBP), la resistencia a penicilina por *S. pneumoniae*, la resistencia a glicopéptidos por *S. aureus*.

c. **Barreras de permeabilidad:** Incluye tres componentes básicos:

- La estructura de la membrana externa de la bacteria.

- Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.
- Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula.

Existen fundamentalmente dos mecanismos de resistencia:

## **1. Entrada disminuida:**

### **1.1. Permeabilidad de la membrana externa:**

Claramente definida en los microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.

### **1.2. Permeabilidad de la membrana interna:**

Otra forma de resistencia de la bacteria consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.

### **1.3. Porinas:**

Son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas

se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenems.

## **2. Eflujo activo:**

Es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloranfenicol y B-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

### **Bacterias Beta – Lactamasas De Espectro Extendido (BLEE):**

El surgimiento de infecciones bacterianas multirresistentes es alarmante y conduce a infecciones que pueden ser intratadas. El problema se ha presentado tanto para microorganismos gram positivos como para los gram negativos.

Con respecto a estos últimos, el mecanismo más importante de resistencia es la inactivación por b-lactamasas, que son enzimas que hidrolizan irreversiblemente el enlace amida del núcleo B-

lactámico de los antibióticos B- lactámicos, transformándolos en compuestos inactivos incapaces de ejercer su acción antibiótica.

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

Las B-lactamasas son de naturaleza proteica y su producción está controlada por un gen.

Algunas enzimas son codificadas por genes que se encuentran en los cromosomas bacterianos, las denominadas Amp C, que pueden ser inducidas por diversos antibióticos B – lactámicos y son frecuentes en *Enterobacter* sp. Estas enzimas son activas contra cefamicinas y oximinocefalosporinas y son resistentes a la acción del ácido clavulánico.

La mayoría de las bacterias grampositivas secretan sus B-lactamasas de forma que los agentes antimicrobianos B-lactámicos son inactivados extracelularmente, en el medio que los rodea.



En contraste, B-lactamasas de las bacterias gramnegativas permanecen dentro de las células e inactivan los B-lactámicos en el espacio periplásmico.

La producción de B-lactamasas puede ser inducible, sólo en presencia de un B-lactámico, la producción de B-lactamasas se inicia o induce cuando las bacterias que poseen un gen de B-lactamasas se exponen a un agente B-lactámico.

Dentro de las B-lactamasas tenemos las B-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 B-lactamasas de espectro extendido (BLEE), enzimas que hidrolizan y generan resistencia a los B-lactamámicos nuevos especialmente oxymino – cefalosporinas y aztreonam. (13 – 14)

Se han propuesto varios modelos de clasificación para las B-lactamasas de acuerdo con su espectro de hidrólisis, susceptibilidad a inhibidores, posición genómica dentro de los microorganismos y secuencia de genes o de proteínas. (Tabla 1)

**TABLA N° 01 Diferentes esquemas de clasificación de las B- lactamasas bacterianas y sus correspondientes sustratos**

B-lactamasas	Bush, Jacoby, Medeiros	Molecular (Ambler)	Familias de B-lactamasas	Sustratos
Espectro Ampliado	2b	A	TEM-1, tem-2, SHV-1	Bencilpenicilinas, minopenicilinas, Carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de espectro estrecho
	2d	D	OXA-1 a OXA-10, PSE-2 (OXA-10)	El mismo sustrato de TEM-1, TEM-2, SHV-1, más cloxacilina, meticilina y oxacilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico.
Espectro extendido (BLEE)	2be	A	TEM-3 a TEM-26 SHV-2 A SHV-6, K1 de Klebsiella oxytoca	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefalosporinas de tercera generación y aztreonam.
	2br	A	TEM-30 a TEM-36, IRT-2	B-lactamasas tipo IRT Resistentes a los inhibidores de B-lactamasas, ácido clavulánico y sulbactam, pero sensible a tazobactam.
	2d	D	OXA-1 a OXA-10	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefepima para algunas enzimas.
	2f	A	Otras (BES-1, familia GES/IBC, PER-1, PER-2, SFO-1, TLA-1, VEB-1 y VEB-2)	El mismo sustrato de la familia TEM y SHV
AmpC	1	C	ACC-1, ACT-1, CFE-1, familia CMY, DHA-1, DHA-2, familia FOX, familia LAT, MIR-1, MOX-1 Y MOX-2	El mismo sustrato del grupo de espectro ampliado más cefamicinas**. No inhibidas por el ácido clavulánico.
Carbapenemasas	3a,3b, 3c	B	Familia IMP, familia VIM, GIM-1, SPM-1 y L1	El mismo sustrato del grupo de Espectro extendido más cefamicinas**, y carbapenémicos. Aztreonam se mantiene estable. No inhibidas por ácido clavulánico.
	2f	A	KPC-1, KPC-2 y KPC-3	El mismo sustrato del grupo de la familia IMP, familia VIM, GIM-1 y SPM-1
	ND*	D	OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40 y OXA-48	El mismo sustrato del grupo de la familia IMP, familia VIM, GIM-1 y SPM-1
Penicilinasas	4	ND*	Penicilinasas cromosómica de B. cepacia	Penicilinasas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

**Fuente:** Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Farma Hospital. España 2012.

### **B-lactamasas de espectro extendido (BLEE):**

Son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación. Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de B-lactamasas como tazobactam y el sulbactam.

Las BLEE han evolucionado a partir de sustituciones de aminoácidos en la penicilinasas temonieta (TEM), variable sulfidril (SHV) y Oxacilina (OXA). En los últimos años se ha producido una explosión a escala mundial de familias BLEE, hasta alcanzar un número de aproximadamente 150 familias conocidas en la actualidad.

Como resultado, se obtiene resistencia tanto a penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, como a oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) y monobactams (aztreonam). Las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán) mantienen su actividad in vitro y los carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem) generalmente mantienen su actividad tanto in vitro como in vivo con algunas excepciones.

- **B-lactamasas TEM:** es en la actualidad el mecanismo de resistencia más común de las bacterias gramnegativas a los grupos de los B-lactámicos, así es responsable de más del 90% de la resistencia de la E.Coli a la ampicilina.

- **B-lactamasas SHV:** la mayoría de estas enzimas se encuentran en cepas de *K. pneumoniae*, tienen actividad contra penicilina de amplio espectro, como, ampicilina, ticarcilina y piperacilina.
- **B-lactamasas OXA:** confieren resistencia a la oxacilina, cloxacilina, meticilina, ureido y aminopenicilinas y son pobremente inhibidas por el ácido clavulánico. Las BLEE tipo Oxa han sido descritas principalmente en *Pseudomona aeruginosa*.
- **B-lactamasas CTX –M ó cefotaximasas:** confieren resistencia de alto nivel a cefuroxima, cefotaxima y cefepima, incrementando en mucha menor medida las CMI de la ceftazidima. Se encuentran fundamentalmente en cepas de *Salmonella* entérica serovar thyphimurium y *E. Coli*.
- **B-lactamasas resistentes a los inhibidores de B-lactamasas (IRT):** algunas *E. Coli* pueden sobreproducir B-lactamasas tipo IRT.
- **B-lactamasas inducibles tipo AmpC:** Son B-lactamasas de codificación cromosomal, conocidas como cefalosporinasas del tipo AmpC. Estas enzimas son capaces de inactivar en forma eficiente aminopenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas de distintas generaciones y cefamicinas. Esto es propio de *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Morganella*. Estas B-lactamasas no son antagonizables por inhibidores de B-

lactamasas, de manera que no sirven como tratamiento el sulbactam, el tazobactam ni el ácido clavulánico.

- **Carbapenemasas:** Son B-lactamasas capaces de hidrolizar todos los antibióticos B-lactamámicos incluyendo carbapenems como imipenem, meropenem y ertapenem. Se han descrito tres tipos diferentes de estas enzimas en enterobacterias que pertenecen a las clases A, B y C de la clasificación de Ambler:

- ✓ Clase A (serin-carbapenemasas, grupo 2f e inhibidas por ácido clavulánico): Dentro de las carbapenemasas de la clase A se han descrito las KPC, SME, GES, NMC e IMI, detectadas en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Salmonella* y *E. Coli*.

- ✓ Clase B (metalo - B-lactamasas): grupo 3 dependientes de zinc, resistentes a los inhibidores clásicos de B-lactamasas, pero sensibles al EDTA, son del tipo IMP y VIM, frecuentes en bacilos gramnegativos no fermentadores, pero también descritas en algunas especies de enterobacterias.

- ✓ Grupo D: características de *A. baumannii*, se han encontrado también en *Proteus mirabilis* y *K. pneumoniae*.

Aunque diferentes estudios alertan de la creciente incidencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas, los

aislamientos de *E. Coli* resistentes a este grupo de antibióticos son atípicos.

### **Microorganismos Productores De B-Lactamasas:**

Las B-lactamasas se encuentran en una amplia variedad de especies bacterianas gramnegativas:

- Familia Enterobacteriaceae: son una familia heterogénea y amplia de bacterias gramnegativas causantes de un número considerable de infecciones, tanto en pacientes con inmunidad conservada como en aquellos con diferentes situaciones de inmunodepresión. La familia Enterobacteriaceae agrupa a un número creciente de bacterias englobadas en varios géneros. (Tabla 2)

**TABLA N° 02 Clasificación por géneros de las enterobacterias**

<i>Escherichia spp</i> <i>Shigella spp</i>
<i>Klebsiella spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Hafnia spp</i> <i>Serrtia spp.</i>
<i>Proteus spp</i> <i>Morganella spp.</i> <i>Providencia spp</i>
<i>Salmonella spp</i>
<i>Yersinia spp</i>
<i>Edwardsiella spp</i>
<i>Citrobacter spp</i>
<i>Erwinia spp</i>

**Fuente:** Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Farma Hospital. España 2012.

## **EPIDEMIOLOGÍA:**

El problema epidemiológico de las BLEE es de extraordinaria magnitud. A diferencia de las B-lactamasas cromosómicas, la codificación plasmídica de este tipo de resistencia, posibilita la diseminación de este mecanismo de resistencia no sólo entre distintas cepas de la misma especie sino también entre diferentes especies bacterianas. La aparición de enterobacterias multirresistentes gracias a la producción de BLEE ha emergido en las últimas décadas como un problema creciente que dificulta el tratamiento de infecciones producidas por bacterias portadoras y se registra una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con infecciones por estas bacterias.

**TABLA N° 03 Factores de riesgo asociados con bacterias productoras de BLEE**

<b>Factores de riesgo</b>
Hospitalización prolongada en UCI
Hospitalización previa
Exposición a antimicrobianos: cefalosporinas de amplio espectro, clotrimazol, aminoglucósidos
Dispositivos Invasivos: catéter venoso central, sonda vesical, líneas arteriales, tuboendotraqueal
Cáncer, fallo cardíaco

**Fuente:** Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Farma Hospital. España 2012.



## **INFECCIONES PRODUCIDAS POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE**

Las formas clínicas de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs varían según el contexto epidemiológico. Las infecciones de carácter endémico y las aparecidas fuera del entorno de las UCIs se localizan preferentemente en el tracto urinario.

Los microorganismos productores de BLEE son responsables de numerosas infecciones; bacteriemia, neumonía nosocomio, peritonitis, infecciones urinarias, quirúrgicas, meningitis son algunas de las infecciones graves.

### **IMPORTANCIA CLÍNICA Y ECONÓMICA DE LAS INFECCIONES POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE:**

Las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE son principalmente de origen nosocomial, aunque las adquiridas en la comunidad han aumentado mucho en los últimos años. Estas infecciones las sufren mayoritariamente pacientes críticos de UCI, oncológicos, ancianos institucionalizados y pediátricos.

El impacto clínico y económico que originan estas infecciones ha sido evaluado en muchos estudios. Los estudios indicaron que las cepas BLEE están asociadas con una mayor estancia en el hospital, un aumento en los costes y son además responsables de una mayor mortalidad, encontrándose también que existen diferencias en la resolución de la infección según se inicie el tratamiento con un

tipo de antibiótico u otro, destacando la importancia de iniciar el tratamiento con un carbapenémico.

**Tratamiento de infecciones por bacterias productoras de BLEE:**

Los únicos B-lactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de las enzimas BLEE y BLEA son, además de las cefamicinas, como la cefoxitina, las combinaciones de B-lactámicos con inhibidores de B-lactamasas y los carbapenems.

El uso de fármacos de combinaciones B-lactámicos más inhibidor de betalactamasa, penicilinas y carbapenémicos no parecen asociados a la frecuencia de infección.

**TABLA N° 04 Clasificación de antibióticos B-lactámicos**

<b>CLASE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ANTIMICROBIANO</b>
Penicilinas	Bencilpenicilinas	Bencilpenicilina procaína Bencilpenicilina benzatinica
	Alquilpenicilinas	Fenoximetilpenicilina benzatina
	Isoxazolpenicilinas	Cloxacilina
	Aminopenicilinas	Ampicilina / amoxicilina
	Ureidopenicilinas	Piperacilina
Inhibidores de betalactamasas	Sulfonas del ácido penicilánico	Sulbactam tazobactam
	Oxapenemas o clavamas	Ácido clavulánico
Cefalosporinas	Primera generación	Cefazolina Cefalexina
	Segunda generación	Cefonicid Cefuroxima Cefaclor
	Tercera generación	Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Ceftizoxima Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno
	Cuarta generación	Cefepime Cefpiroma
Cefamicinas	Cefalosporinas de segunda generación parenterales	Cefoxitina
Monobactámicos o monobactamas		Aztreonam
Carbapenémicos o carbapenemas	Carbapenemas	Imipenem Meropenem Ertapenem

**Fuente:** Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Farma Hospital. España 2012.

Como consecuencia parece lógico el uso de estos antibióticos activos (carbapenems y betalactámicos más inhibidor de betalactamasas) como tratamiento empírico en unidades donde aparezca una alta tasa de este tipo de infecciones. Aunque un uso aumentado de ellos ha sido asociado con el surgimiento de otros patógenos resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, además de cepas BLEE resistentes a esos antibióticos. Es necesario conocer la distribución local de patógenos, su sensibilidad y sus patrones de resistencia, así como implantar protocolos de actuación frente a este tipo de infecciones.

**TABLA N° 05 Resumen de las alternativas terapéuticas en infecciones por microorganismos productores de BLEE.**

<b>GRUPO</b>	<b>ANTIMICROBIANO</b>	<b>COMENTARIO</b>
B-lactámico más inhibidor de B-lactamasas	Amoxicilina/clavulánico Piperacilina/Tazobactam	Escasa y variable experiencia en infección sistémica Necesario estudio de sensibilidad Útil en infección urinaria
Cefalosporinas 4°	Cefepima	Muy sensible al efecto inóculo Si se usa, mejor altas dosis y combinado
Cefamicinas	Cefoxitina	Desarrollo de mutantes de permeabilidad
Aminoglucósidos		Necesario estudio de sensibilidad. Probablemente, mejor amikacina
Quinolonas		Incremento reciente de la resistencia Uso en cepas sensible
Carbapenemas	Imipenem Meropenem Ertapenem	B-lactámicos de elección. Hay que vigilar aparición de resistencia en otros patógenos
Otros	Tigeciclina	No se afecta por betalactamasas No coresistencia Probable alternativa, necesita más estudios
	Fosfomicina	Útil en ITU de origen comunitario. No resistencia cruzada

Fuente: Tratamiento de las infecciones producidas por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Farma Hospital. España 2012.

#### **2.2.4 CARBAPENEMS:**

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

Al igual que otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana y su eficacia se ve disminuida cuando la bacteria produce mecanismos de resistencia para evadir su efecto, entre los cuales se incluyen: enzimas que hidrolizan la droga, expulsión de la droga mediante bombas de flujo, alteraciones en la permeabilidad y modificación del sitio blanco.

La combinación de estos mecanismos pueden causar altos niveles de resistencia en bacterias Gram negativas tales como *Klebsiella*

pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii y en el caso de cocos Gram positivos la resistencia se da principalmente por la adquisición o producción de nuevas PBPs resistentes a los carbapenémicos.

### **Desarrollo de los carbapenems:**

El desarrollo de los carbapenémicos inicia en 1976 cuando Alberts-Shonberg y colaboradores descubren la estructura de la tienamicina, producto del metabolismo del microorganismo Streptomyces cattleya. Este primer carbapenémico con ventajosas características antibacterianas, presenta el inconveniente de ser inestable en soluciones acuosas, ser sensible a hidrólisis en medios de pH superiores a 8.0 y ser altamente reactivo a sustancias nucleofílicas tales como la hidroxilamina y cisteína entre otras. Estas circunstancias impulsaron el desarrollo de un derivado con propiedades más estables denominado: N-forminidoil tienamicina o Imipenem.

El uso del Imipenem en humanos data desde 1985, pero en este caso la desventaja radica en que este compuesto es susceptible a la actividad hidrolítica de la enzima renal dehidropeptidasa 1 (DHP-1), por lo que se desarrolla una combinación con la cilastatina, cuya función es inhibir la DHP-1. Posteriormente, en 1996 la FDA autoriza uso inyectable del Meropenem, una potente droga contra un amplio

rango de bacterias gram negativas, gram positivas y altamente estable ante la acción de la DHP-1. Otro carbapenémico comercializado es el Ertapenem. Su uso clínico inicia en 2001 y se caracteriza por ser altamente efectivo contra bacterias gram negativas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y de altos niveles de la enzima AmpC.

El Doripenem representa el carbapenémico más reciente, su uso se autoriza en el año 2009 igual que el Meropenem es estable ante la acción de las DHP.

#### **Mecanismo de acción:**

Los carbapenémicos al igual que los demás  $\beta$ -lactámicos muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias. Estas enzimas se denominan como PBPs (penicillin binding protein, por sus siglas en inglés) y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas. Cada antibiótico  $\beta$ -lactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP. Se conoce que en bacterias gram negativas los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por PBPs de alto peso molecular y la diferencia de esta afinidad es lo que determina la capacidad antimicrobiana de cada carbapenémico.



Para que el carbapenémico pueda ejercer su función debe llegar a su sitio blanco. En el caso de las bacterias gram positivas las cuales no presentan membrana externa es fácil. Sin embargo, en las bacterias gram negativas debe primero atravesar la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMPs (outer membrane protein, por sus siglas en inglés). Una vez en el sitio son capaces de inhibir la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que al unirse a residuos de serina que forman parte de las PBPs impiden que la pared bacteriana se ensamble adecuadamente dando como resultado el debilitamiento de ésta y en última instancia la lisis de la célula bacteriana. Su capacidad antimicrobiana depende de la estructura y tiempo de acción de cada carbapenémico. Estas condiciones hacen que su acción ante las diferentes bacterias sea diferente, se ha descrito que en *P. aeruginosa* el Imipenem es menos bactericida que el Meropenem o Doripenem, o en *Listeria monocytogenes* Meropenem y Ertapenem se comportan como bacteriostáticos. (15)

### **Metabolismo y Farmacocinética:**

Los carbapenémicos son medicamentos que no se absorben por vía oral, por lo que deben ser administrados parenteralmente. Su unión a proteínas plasmáticas es débil en el caso del Imipenem y Meropenem y fuerte con el Doripenem y Ertapenem. Tienen buena

distribución corporal, sobre todo a nivel del Sistema Nervioso Central, Peritoneo y Riñón. Se excretan principalmente por la orina y poco por la bilis y heces fecales, de ahí su pobre efecto sobre la flora intestinal. Su vida media varía desde una hora para el Imipenem hasta 24 horas para el Ertapenem. Como para el resto de los  $\beta$ -lactámicos, su acción es dependiente del tiempo de permanencia por encima de la concentración mínima inhibitoria, pero a diferencia de otros poseen un efecto post-antibiótico prolongado frente a bacilos gram negativos, lo que determina que el intervalo entre dosis sea de seis a ocho horas, mucho más largo que su vida media.

### **Efectos Adversos:**

El perfil de toxicidad es similar salvo en el Sistema Nervioso Central. Las reacciones adversas más habituales son náuseas, cefaleas, diarrea, vómitos, flebitis, exantema y prurito. La toxicidad neurológica, aunque rara, es más frecuente tras la administración de Imipenem/Cilastatina. La aparición de convulsiones con Meropenem, Ertapenem y Doripenem es escasa y similar a la que se observa con otros antimicrobianos. Se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, prueba de Coombs positiva, eosinofilia o trombocitosis y bioquímicas como incrementos moderados y transitorios de transaminasas o fosfatasa alcalina. Hay alergenidad

cruzada entre los carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas ante alguno de estos antimicrobianos. En el caso del Doripenem otros efectos adversos comunicados durante la fase de post comercialización son Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Steven-Johnson.

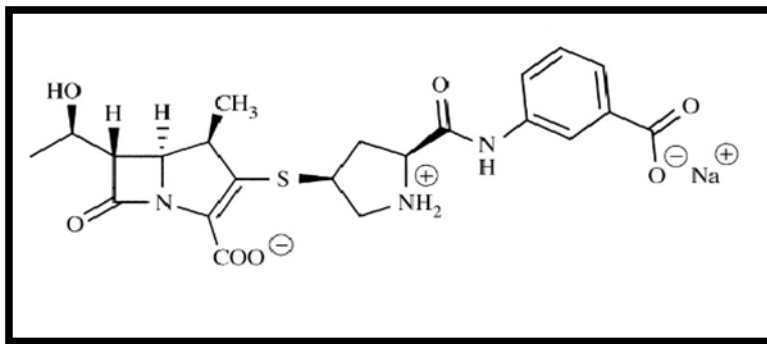
No se han realizado estudios en embarazadas, por lo que no está indicado su uso durante este período, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos para el feto o que no haya otra alternativa terapéutica. Se excretan por la leche materna, por lo que se aconseja suspender la lactancia cuando se precise su uso clínico.

Entre los principales carbapenems tenemos:

## 1. ERTAPENEM:

Estructura química.

Figura N° 1: Estructura química del Ertapenem



Fuente: Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias.  
Enferm Infecc Microbiol Clinl. España 2010.

**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 antibacteriana 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 estructura (incluyendo infecciones del pie diabético), y adquiridas en la comunidad neumonía (16). También se utiliza como profilaxis en colorrectal la cirugía.

Ertapenem se administra como la 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 caso de insuficiencia renal.** Las dosis de ertapenem deben reducirse en los pacientes con insuficiencia renal según aclaramiento de creatinina (CC) y de los siguientes datos se basan en EE.UU. la información de 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 adultos Hemodiálisis: si la dosis de 500 mg se presenta en el período de 6 horas antes de la diálisis de un adicional de 150 mg debe ser administrada después cada sesión.

**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:**

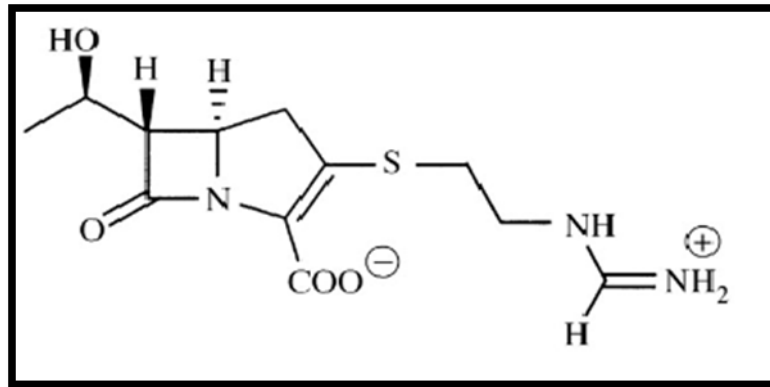
Probenecid inhibe la excreción renal de Ertapenem aumentando de este modo sus concentraciones plasmáticas y prolongando su vida media de eliminación.

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. **IMIPENEM:**

Estructura química

Figura N° 2: Estructura química del Imipenem



Fuente: Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clinl. España 2010

**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 enzima 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.

El imipenem se utiliza para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles. Estos incluyen infecciones en pacientes inmunocomprometidos (con neutropenia), intra - infecciones abdominales, infecciones óseas y articulares, la 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.

Lo 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. Administración y dosificación. Las preparaciones comerciales imipenem y cilastatina contener, como la 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 ó 50 mg / kg se ha dado en las infecciones que amenazan la vida.

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

Se carece de información sobre la seguridad o efectividad de la intramuscular ruta en pacientes con insuficiencia renal.

**Farmacocinética:** Imipenem no se absorbe apreciablemente al tracto gastrointestinal y se da parenteralmente. Imipenem se excreta principalmente en la orina por glomerular filtración glomerular y secreción tubular y 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 activo drogas.

El imipenem se da con cilastatina sódica, un inhibidor de la deshidropeptidasa. Las concentraciones urinarias imipenem y Cilastatin 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, pico plasma imipenem concentraciones de 10 y 12 microgramos / ml, respectivamente, se consiguen a aproximadamente 2 horas y los resultados de absorción prolongados en plasma – imipenem concentraciones superiores a 2 microgramos / ml para 6 a 8 horas. La biodisponibilidad de imipenem después intramuscular inyección 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 y 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 dosis de imipenem se recupera sin cambios en la orina dentro de 10 horas. Un total de 50 % de un intramuscular dosis se recupera en la orina y las concentraciones urinarias por encima de 10 microgramos / ml se mantienen durante 12 horas después de una dosis de 500 o 750 mg. Cilastatin es también excreta principalmente en la orina, como la mayoría sin cambios 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 lactamas beta 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, dientes o lengua decoloración 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- Síndrome de 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 señalado.

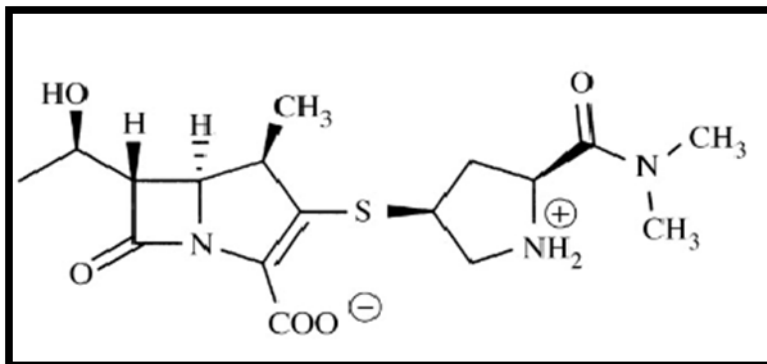
Las reacciones locales tales como dolor o tromboflebitis pueden ocurrir después de la inyección. Ataques o convulsiones han sido reportados con imipenem - cilastatina, especialmente en pacientes con una historia de las lesiones del sistema nervioso central y / o la función renal deficiente, pero a veces 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 tiene ha observado en niños.

### 3. MEROPENEM:

Estructura química

Figura N° 3: Estructura química del Meropenem



Fuente: Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias.  
Enferm Infecc Microbiol Clinl. España 2010

**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 de imipenem (16). Es más estable a la deshidropeptidasa renal, en comparación al imipenem y 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, meningitis, infecciones de las vías respiratorias (incluso en pacientes con fibrosis quística), septicemia, infecciones de piel y estructura de la piel, infecciones del tracto urinario, e infecciones en inmunodeprimidos pacientes.

El meropenem se administra por vía intravenosa como el trihidrato, pero las dosis se expresan en términos de la cantidad de anhidro meropenem, 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. (17)

#### **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

**Farmacocinética:**

Después de la inyección intravenosa de meropenem 0,5 y 1 gmás de 5 minutos, las concentraciones plasmáticas máximas de alrededor 50 y 112 microgramos / ml, respectivamente, se alcanzan.

Las mismas dosis de infusión durante 30 minutos producen picoslas concentraciones plasmáticas de 23 y 49 microgramos / ml respectivamente. Meropenem tiene una media de eliminación plasmática - vida de aproximadamente 1 hora, lo que puede ser prolongada en pacientes con insuficiencia renal deterioro 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 trata de un 2 % a lasa las proteínas plasmáticas. Es más estable a la deshidropeptidasa renal I

de 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 microgramos / ml se mantienen durante un máximo de 5 horas después de una dosis de 500 mg. Meropenem se informa tener 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). (18)

**2.2.5 ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS:**

La investigación sobre la eficacia de los medicamentos, mediante los ensayos clínicos, ha crecido mucho en los últimos años. Sin embargo, las condiciones de los ensayos clínicos no corresponden exactamente a las de la práctica habitual, porque las poblaciones incluidas en los primeros no son necesariamente representativas de la población que recibe el fármaco una vez comercializado, y porque las condiciones en las que se realizan estos estudios no son las mismas que las habituales.

En un informe de un Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se definió a los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como estudios que tienen como objetivo de análisis: "la

comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". Esta definición es muy amplia y prácticamente abarca la evaluación de todos los procesos de la "cadena del medicamento", desde el registro del medicamento hasta su empleo por el usuario. Sin embargo, habitualmente no se incluyen como estudios de utilización de medicamentos los trabajos centrados específicamente en los efectos indeseados (farmacovigilancia) ni los estudios controlados sobre eficacia (ensayos clínicos) de los fármacos. (19)

#### **ESTUDIOS DE CONSUMO:**

La presentación de los datos obtenidos en los estudios de utilización de medicamentos requiere para garantizar la calidad y la comparabilidad de los mismos:

- una clasificación adecuada de los medicamentos o las especialidades farmacéuticas
- unos parámetros de medida cuantitativos adecuados.

Es necesaria una clasificación uniforme de las especialidades farmacéuticas, aplicables en todos los países y estables en el tiempo, para sistematizar y comparar los datos obtenidos en los estudios de utilización de medicamentos. Aunque existen distintas clasificaciones de medicamentos, la OMS recomienda aplicar la Clasificación

Anatómico-Terapéutica (Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC). En este sistema los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales (primer nivel de clasificación), según el sistema u órgano sobre el que actúan. A su vez, estos grupos se subdividen en subgrupos terapéuticos (segundo y tercer nivel). El sistema de clasificación ATC ha sido modificado mediante la adición del subgrupo químico-terapéutico (cuarto nivel) y la entidad química (quinto nivel), lo que permite realizar estudios de utilización de medicamentos más detallados.

Aunque con este sistema resulta sencillo clasificar la mayor parte de los medicamentos, presenta algunas limitaciones. Así, en algunas ocasiones un medicamento con distintas indicaciones sólo puede estar incluido en un grupo o subgrupo con un único código. Otra limitación relevante es que para los medicamentos que son combinaciones de varios principios activos a dosis fijas la clasificación es, con frecuencia, compleja; puede ser difícil decidir cuál es el principio activo que define los niveles superiores de la clasificación. No existe, sin embargo ningún sistema de clasificación ideal que permita obviar todos estos problemas.

Para obviar este problema, la OMS propuso una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que es independiente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las Especialidades farmacéuticas del medicamento. La DDD es la dosis diaria media cuando se usa un fármaco en su indicación principal. Se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis utilizada por los pacientes.

En general la DDD se expresa en forma de peso de sustancia activa, se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos y suele corresponder a la dosis de tratamiento (no la utilizada en prevención). Normalmente las DDD son iguales para las distintas vías de administración pero para los fármacos administrados en dosis claramente distintas según la vía de administración se establecen distintas DDD, una para cada vía. En general, el número de DDD consumidas en un área geográfica se expresa por 1.000 habitantes y por día. Este parámetro puede proporcionar una estimación del número de pacientes tratados diariamente con un

determinado fármaco (siempre que se trate de tratamientos crónicos)

(20)

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

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

#### **Cálculos de la DDD/100 cama día**

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

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



**Información relevante del lugar de realización del trabajo de investigación:**  
**Servicio de Farmacia Interna Hospital Nacional Policía Nacional del Perú**  
**“Luis N. Sáenz”**

### **DIRECCIÓN EJECUTIVA DE SANIDAD PNP**

La Dirección Ejecutiva de Sanidad de la PNP, es un órgano de apoyo de la Policía Nacional del Perú y depende orgánicamente de la Dirección General de la PNP. Está encargada de los servicios de salud policial, es una institución competitiva y reconocida en la atención integral de salud, basada en una gestión eficiente, efectiva y participativa; fomentando los deberes y respetando los derechos de la familia Policial.

El Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” de la Dirección Ejecutiva de Sanidad PNP, destaca como uno de los más importantes nosocomios del país; brinda una atención de salud especializada de manera oportuna, contribuyendo con la conservación y restablecimiento de la salud del efectivo policial y familiares.

Es considerado como un hospital de salud altamente especializado, habiendo obtenido la categoría III-1, según la norma de categorización de establecimientos de salud del Ministerios de Salud; está conformado por los pabellones de hospitalización, Unidad de Cuidados Intermedios, Unidad de Terapia Intensiva.

Cuenta con un Petitorio de Medicinas y Material Biomédico institucional, el cual se divide por especialidades, teniendo Emergencia su propia dotación de medicinas de uso individual que suman 144 ítems, además de los productos farmacéuticos de uso múltiple.

**Fondo de aseguramiento en salud de la Policía Nacional del Perú  
(SALUDPOL)**

La misión del SALUDPOL, es asegurar el financiamiento para la atención integral de la salud del personal de la Policía Nacional del Perú y sus familiares con derecho, a través de la Dirección Ejecutiva de Sanidad PNP.

Siendo una de sus funciones la adquisición oportuna y complementaria a la Dirección Ejecutiva de Sanidad PNP, de bienes y servicios relacionados a la atención integral de la salud del personal de la Policía Nacional del Perú en situación de actividad, disponibilidad y retiro, así como para los familiares con derecho.

Son beneficiarios del Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), los siguientes:

- a. El personal policial de la Policía Nacional del Perú en Situación de Actividad, así como el personal policial en Situación de Disponibilidad o Retiro con derecho a pensión.
- b. Los Cadetes de la Escuela de Oficiales de la Policía Nacional del Perú, en tanto mantengan la condición de tales, para quienes la cobertura es personal e intransferible y no se extiende a sus familiares.
- c. Los Alumnos de las Escuelas Técnico Superiores de la Policía Nacional del Perú, en tanto mantengan la condición de tales, para quienes la cobertura es personal e intransferible y no se extiende a sus familiares.
- d. El o la cónyuge o conviviente en unión de hecho declarada conforme a Ley, los hijos menores de edad o mayores incapacitados en forma total y permanente para el trabajo y padres del personal policial.

### **DEPARTAMENTO DE FARMACIA HN LNS PNP**

#### **VISIÓN**

Garantizar el acceso a los usuarios con derecho de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, seguros y de calidad, usados racionalmente, contribuyendo a mejorar o mantener la calidad de vida de la población policial.

## **MISIÓN**

Somos un órgano de ejecución con personal calificado que promueve el uso racional del medicamento y dispensa medicinas y materiales médicos, eficaces, seguros y de calidad, para los usuarios de las salas de hospitalización de manera oportuna, con eficiencia, calidad y calidez.

El departamento de farmacia del HN LNS PNP, tiene como función principal organizar, planificar, controlar, evaluar y supervisar las actividades que se llevan a cabo en la Farmacia Interna.

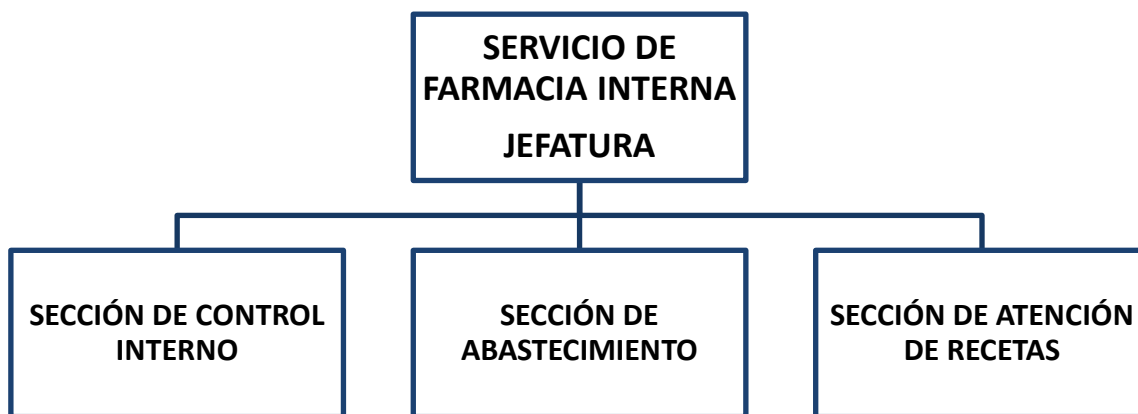
### **SERVICIO DE FARMACIA INTERNA HN LNS PNP**

El Servicio de Farmacia Interna del Departamento de Farmacia del Hospital Nacional “Luis N. Sáenz” PNP es un organismo ejecutivo cuyo objetivo es la promoción del uso racional de los medicamentos, dispensa medicinas y materiales médicos, eficaces, seguros y de calidad, para los usuarios de las salas de hospitalización de manera oportuna, con eficiencia, calidad y calidez; contribuye a mejorar o mantener la calidad de vida de los pacientes hospitalizados.

Para cumplir adecuadamente con sus objetivos, cuenta en su estructura orgánica con las siguientes Secciones:

- a. **Sección de Atención de Recetas:** Se encarga de la codificación, digitación y preparación de las Recetas Vale FOSPOLI; así como el control de calidad y entrega de medicinas y material médico para los pacientes hospitalizados del HN LNS PNP.
- b. **Sección de Abastecimiento:** Formula pedidos de conformidad al Consumo Promedio Mensual y tramitar al Departamento de Programación y Almacenes del FOSPOLI, todas las PECOSAS de la Farmacia Interna.
- c. **Sección de Control Interno:** Supervisa el correcto digitado de las recetas vale FOSPOLI atendidas durante el transcurso de su servicio.

**Organigrama:**



**Fuente:** elaboración propia.

## **Funciones:**

- Informa diariamente sobre las ocurrencias y actividades de la sección verbalmente y por escrito mediante el parte diario.
- Dispone y emitir la documentación mensual correspondiente a la sección (Rol de servicios, Cuadros de actividades, etc.) dentro de los plazos establecidos.
- Supervisa los pedidos de medicinas y material biomédico para los pacientes hospitalizados en concordancia al Petitorio DIRSAN PNP vigente, solicitados a través de PECOSAS remitidas al Almacén General del FOSPOLI, por conducto regular.
- Supervisa el canje oportuno de medicamentos que estén con fecha de vencimiento próximo.
- Organiza y controla la realización de los inventarios semestral y anual del servicio
- Cumple y hace cumplir las Directivas emanadas por la Superioridad, controlando las labores del personal a su cargo.
- Mantiene actualizados los métodos y procedimientos administrativos de la sección en concordancia con las normas vigentes.
- Coordina con los departamentos médicos para tener un stock adecuado de medicinas y material médico de acuerdo a las necesidades.

- Planifica y organiza charlas de actualización sobre medicamentos dirigidos al personal que labora en la Farmacia Interna.
- Brinda información científica, actualizada, objetiva y oportuna al personal de salud y usuarios en general, especialmente a los pacientes hospitalizados sobre el uso racional del medicamento.(20)

## **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 consumo.

En el estudio de consumo, se describe que medicamentos se utilizan y en qué cantidades

En el estudio se describe las características de consumo de los carbapenems en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, durante el periodo de enero a julio del 2014.

##### **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; lo que se hace en este tipo de investigación es registrar los datos.

Se realizó un estudio inductivo – comparativo en el 100% de pacientes hospitalizados del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” durante los meses de enero a julio del 2014.

Es inductivo porque se mueve de lo particular a lo general. Se obtuvo conclusiones generales a partir de premisas particulares.

## **3.2 Población y muestreo de la investigación**

El estudio se realizó en el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, Lima – Perú, entre los meses de enero a julio del 2014.

El HN PNP las áreas de hospitalización se agrupan en cuatro grandes divisiones, división de medicina, de cirugía, de gineceo obstetricia, de

pediatría y la división de áreas críticas. Implementada con un total de 459 camas estructurales.

El total pacientes atendidos con el uso de carbapenems fue de 1 265 pacientes, no se incluyó a la división de pediatría.

El porcentaje de ocupación de camas en el HN PNP fue 0.76 %.

### **3.2.1 Población de estudio**

La población está constituida por todos los pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” enero – julio 2014.

### **3.2.2 Muestra de estudio**

Pacientes hospitalizados con terapia de carbapenems registrados en la base de datos del Servicio de Farmacia Interna - Departamento de Farmacia del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz” enero – julio 2014.

#### **Para el estudio de consumo:**

Se incluyó la totalidad de unidades de carbapenems dispensadas por el servicio de farmacia interna a los pacientes de los diversos servicios de hospitalización atendidos durante el periodo de enero a julio del 2014.

### 3.3 Variables de investigación

Se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de variables:

- **Variable dependiente:**

Consumo de carbapenems.

**Indicadores:**

- ✓ Consumo mensual
- ✓ Consumo por costo
- ✓ Consumo por DDD

- **Variable independiente:**

Pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”

**Indicadores:**

- ✓ Genero
- ✓ Dosis
- ✓ Vía de administración
- ✓ Diagnóstico médico

### **3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

#### **3.4.1 Técnicas:**

Se realizó la recolección de datos en el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, mediante una revisión retrospectiva de la base de datos del software del servicio de Farmacia Interna, previamente se realizó una solicitud al Director Médico de la institución y también al Jefe del Servicio de Farmacia, informándole sobre el estudio y solicitándole el acceso a las instalaciones y las facilidades en el momento de la recolección de los datos; ya que es información de carácter confidencial y con responsabilidad médico legal.

La evaluación de los datos será estableciendo relaciones entre las variables de estudio. Utilizando el software Microsoft Excel 2013, se creó tablas dinámicas, gráficos para presentar los resultados. Los resultados serán evaluados e interpretados posteriormente

#### **3.4.2 Instrumentos**

##### **a. Ficha de recolección de datos:**

Para la recolección de la información se diseñó una ficha de recolección de datos en la cual se registrará los datos de la

historia clínica del paciente, con las variables que se plantearon.

**b. Base de datos del Servicio de Farmacia Interna:**

Se utilizará la base de datos del servicio de farmacia interna, para determinar a los pacientes que se les prescribieron carbapenems, días de tratamiento, dosis, etc.

**3.4.3 Unidad de análisis**

Pacientes a los que se les prescribió carbapenems en el del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, durante el periodo de enero a julio del 2014.

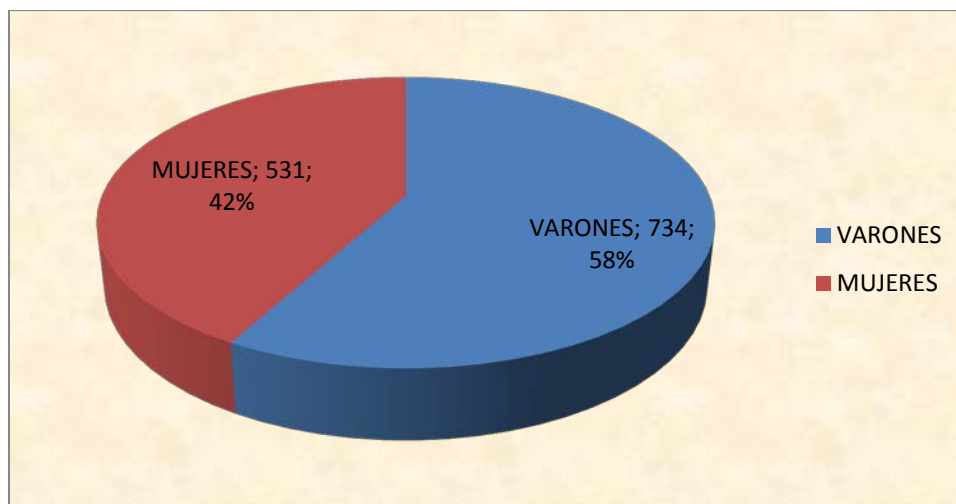
## CAPÍTULO IV

### PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 1.1 Resultados

Se atendieron a 1 265 pacientes que se les indicó carbapenems, se dispensó 1 696 unidades de ertapenem, 758 unidades meropenem, y 9 427 unidades de imipenem + cilastatina, obteniendo un total de 11 881 casos.

**Gráfico N°01: Distribución de pacientes usuarios de carbapenems por género enero – julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la investigación se encontró que el 58% del total de los pacientes atendidos con carbapenems corresponden al género masculino y el 42 % (531), corresponden al género femenino, tal como se muestra en el Gráfico N° 01.

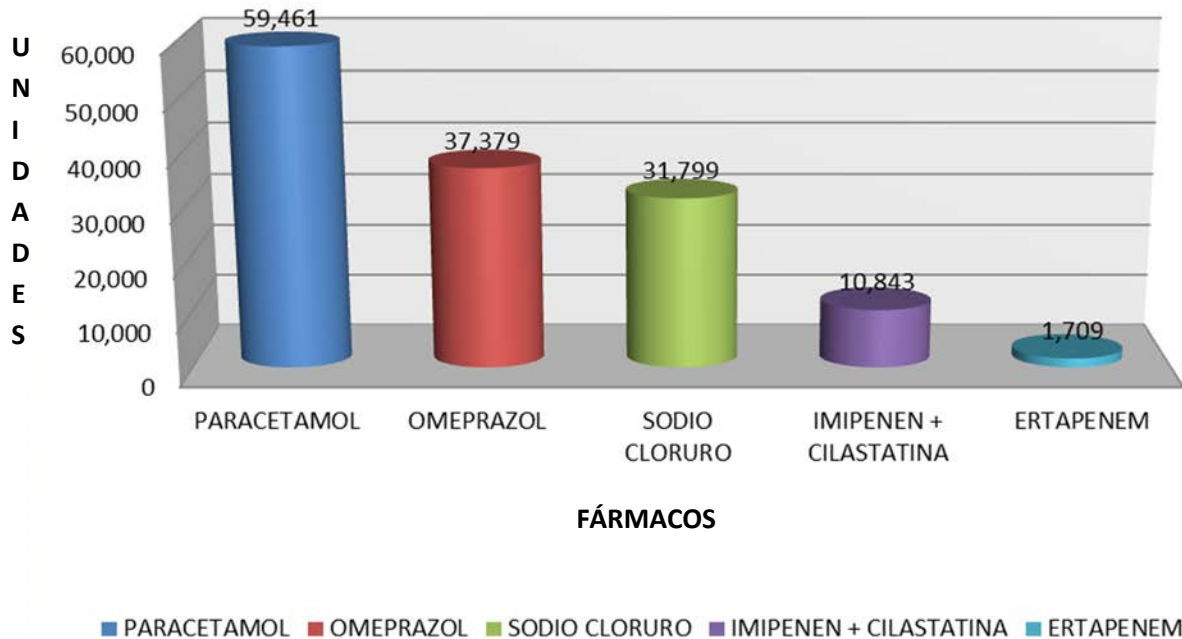
**Tabla N°06: Fármacos por unidades de consumo por costo en la Farmacia  
Interna del HN PNP**

<b>N°</b>	<b>Nombre Genérico</b>	<b>Unidades dispensadas</b>	<b>Precio Unitario S/.</b>	<b>Costo Total s/.</b>
1	BEVACIZUMAB	221	5,087.40	1,124,315.40
2	TRASTUZUMAB	145	5,653.88	819,812.60
3	ERITROPOYETINA HUMANA	647	1,192.34	771,443.98
4	CETUXIMAB	668	1,008.00	673,344.00
5	RITUXIMAB	308	2,089.00	643,412.00
6	BORTEZOMIB	114	4,156.60	473,852.40
7	<b>ERTAPENEM</b>	<b>1709</b>	<b>206.47</b>	<b>352,857.23</b>
8	FACTOR VIII (Coagulación)	838	240.00	201,120.00
8	OCTREOTRIDE ACETATO	49	3,700.00	181,300.00
10	<b>IMIPENEM + CILASTATINA</b>	<b>10843</b>	<b>11.09</b>	<b>120,248.87</b>
11	VALPROATO SODICO	7111	16.00	113,776.00
12	RITUXIMAB	222	451.00	100,122.00
13	DICLOFENACO	13842	6.50	89,973.00
14	ALBUMINA HUMANA	856	105.00	89,880.00
15	PEMETREXED	52	1,350.00	70,200.00

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 06 se observa los fármacos que generan mayor costo en la farmacia interna del HN PNP que muestran las diferencias entre los costos, donde el fármaco que genera mayor gasto debido a su alto costo es el Bevacizumab, seguido del fármaco Trastuzumab. En el caso de los carbapenems, el Ertapenem ocupa el puesto número siete, generando un costo total 352,857.23 nuevos soles; el Imipenem, se encuentra en el puesto número 10, generando un costo total de 120,248.87 nuevos soles.

**Gráfico N° 02:** Fármacos con mayor rotación por unidades en la farmacia interna del HN PNP



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 02 se observa los fármacos con mayor rotación por unidades en la farmacia interna del HN PNP, muestran la cantidad total por unidades, el fármaco con mayor rotación es el paracetamol con 59 461 unidades, seguido del omeprazol con un total de 37 379 unidades. El carbapenem con mayor rotación es el Imipenem ocupando el puesto 16 con un total de 10 843 unidades, en el caso del Ertapenem ocupa el puesto número ochenta y siete con un total de 1 709 unidades despachada durante el período enero – julio 2014.



**Tabla N°7: Antimicrobianos con mayor rotación por unidades en la farmacia Interna del HN PNP enero- julio 2014**

N°	Nombre Genérico	UNIDA
1	CEFTRIAXONA (como sal sódica) IV	12,433
2	CEFALEXINA	11,509
3	IMIPENEM + CILASTATINA (como sal sódica)	10,843
4	CLINDAMICINA (como fosfato)	10,458
5	CIPROFLOXACINO (como lactato)	8,411
6	CLINDAMICINA (como clorhidrato)	8,004
7	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO	6,624
8	CEFTAZIDIMA IV	6,406
9	VANCOMICINA (como clorhidrato)	6,280
10	MEROPENEM IV	5,724
11	CEFUROXIMA (como axetil)	4,961
12	LEVOFLOXACINO	4,733
13	AMIKACINA (como sulfato)	4,137
14	SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIMA	3,897
15	METRONIDAZOL	3,828
16	CEFAZOLINA (como sal sódica)	2,475
17	ERTAPENEM	1,709
18	CLARITROMICINA	1,577
19	AMOXICILINA	1,516
20	GENTAMICINA (como sulfato)	1,118

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 07 se observa los antimicrobianos de mayor rotación en la Farmacia Interna del HN PNP, se muestra la cantidad total por unidades, el antimicrobiano con mayor rotación es la Ceftriaxona con 12 433 unidades dispensadas, seguido de la Cefalexina con 11 509 unidades. El antimicrobiano perteneciente al grupo de los carbapenem con mayor rotación es el imipenem ocupando el puesto 3 con un total de 10 843 unidades, el Meropenem está en el puesto 10 con 5 724 unidades dispensadas, el Ertapenem ocupa el puesto número 17 con 1 709 unidades dispensadas durante el período enero – julio 2014.

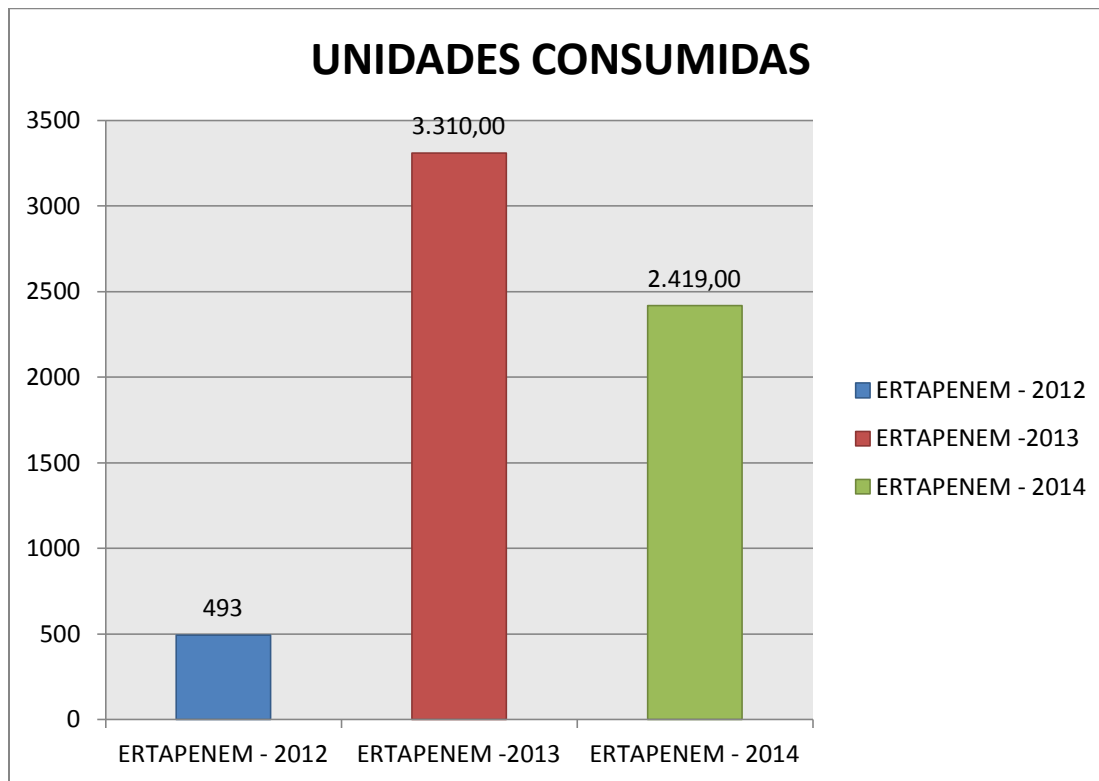
**Tabla N°08: Antimicrobianos con mayor rotación costificado por unidades en la farmacia Interna del HN PNP enero- julio 2014**

N°	Nombre Genérico	COSTO UNITARIO	TOTAL
1	ERTAPENEM	206.47	352,857.23
2	IMIPENEM + CILASTATINA (como sal sódica)	11.09	120,248.87
3	CEFUROXIMA (como axetil)	12.16	60,325.76
4	MEROPENEM IV	32.00	33,024.00
5	LEVOFLOXACINO IV	90.00	27,810.00
6	VANCOMICINA (como clorhidrato)	4.13	25,936.40
7	CEFTRIAXONA (como sal sódica) IV	1.38	17,157.54
8	CEFTAZIDIMA IV	1.96	12,555.76
9	CIPROFLOXACINO (como lactato)	1.00	8,411.00
10	CLINDAMICINA (como fosfato)	0.80	8,366.40
11	MEROPENEM IV	1.25	7,155.00
12	PIPERACILINA + TAZOBACTAM SODICO	14.20	5,935.60
13	CEFAZOLINA (como sal sódica)	1.29	3,192.75
14	AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO	0.43	2,848.32
15	CEFUROXIMA (como sal sódica)	3.84	2,534.40
16	AMIKACINA (como sulfato)	0.59	2,440.83
17	LEVOFLOXACINO	0.47	2,224.51
18	CEFALEXINA	0.15	1,726.35
19	CLINDAMICINA (como clorhidrato)	0.12	960.48
20	AMPICILINA (como sal sódica)	1.35	926.10

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 08, se observa la rotación de los antimicrobianos costificado en la Farmacia Interna del HN PNP, en donde el antimicrobiano que genera mayor costo, es el Ertapenem con 352,857.23 nuevos soles, seguido de Imipenem que generó un costo de 120,248.87 nuevos soles, en el caso del Meropenem se encuentra ubicado en el puesto cuatro, generando un gasto de 33,024.00 nuevos soles.

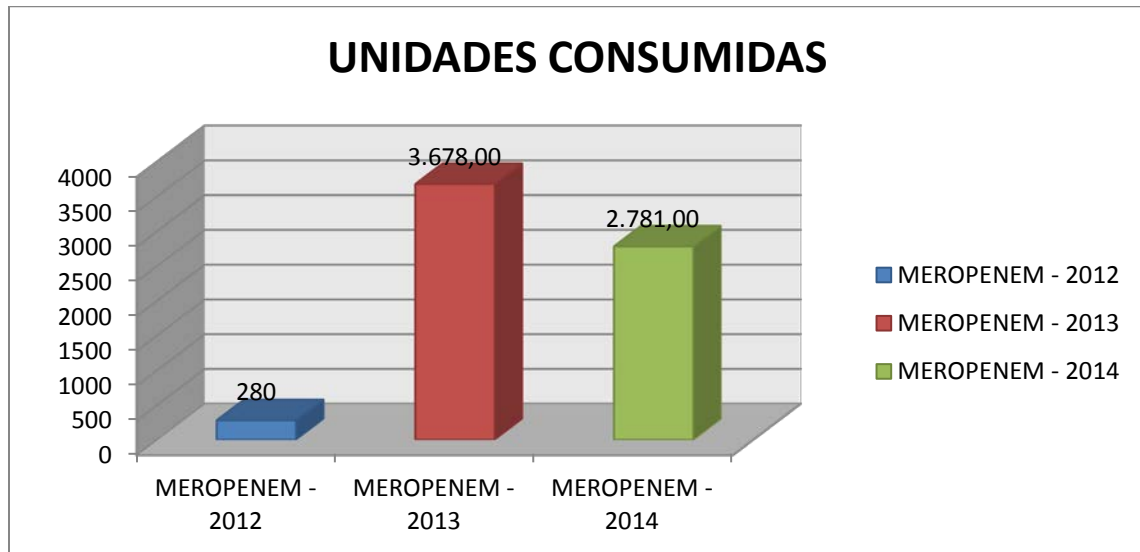
**Gráfico N°03: Variación de consumo por unidades de Ertapenem durante los años 2012, 2013 y enero – julio 2014 Farmacia Interna HN PNP.**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la Gráfico N° 03, se muestra las variaciones de consumo por unidades del Ertapenem, se observa, en el año 2013 un mayor consumos con 3 310 unidades, para el año 2014 en consumo del Ertapenem en el período enero a julio 2014 es el Ertapenem llegó a 2 419 unidades, se observa un menor consumo y costo total en el año 2012, habiéndose dispensado 493 unidades.

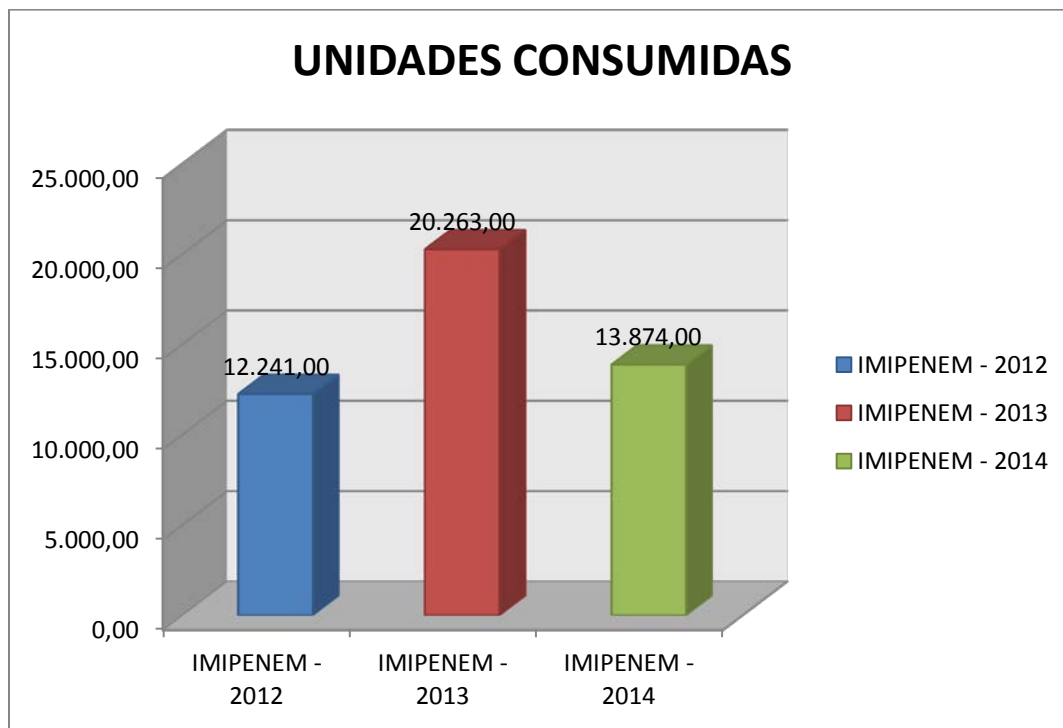
**Gráfico N°04: Variación de consumo de Meropenem durante los años 2012, 2013 y enero – julio 2014 Farmacia Interna HN PNP**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 04, se muestra las variaciones de consumo del Meropenem, donde, se observa en el año 2013 un mayor consumo con 3 678 unidades, en el año 2014 el consumo del Meropenem durante el período enero a julio 2014 es de 2 782 unidades, se observa un menor consumo en el año 2012, consumiéndose 280 unidades.

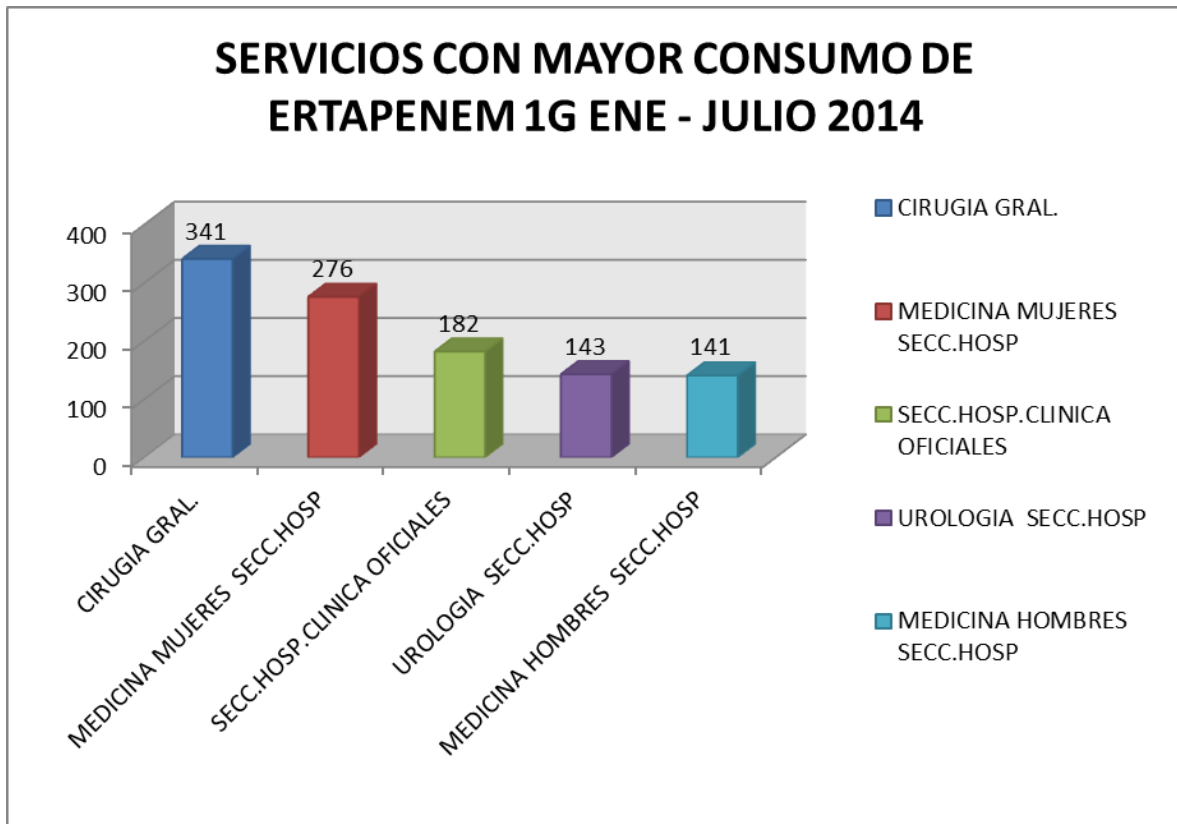
**Gráfico N°05: Variación de consumo de Imipenem durante los años 2012, 2013 y enero – julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 05, se observa las variaciones de consumo del Imipenem, donde en el año 2013 se aprecia un mayor consumo con 20 263 unidades dispensadas, en el año 2014 el consumo del Imipenem durante el período enero a julio 2014 fue de 13 874 unidades, se observa un menor consumo en el año 2012, consumiéndose 12 241 unidades.

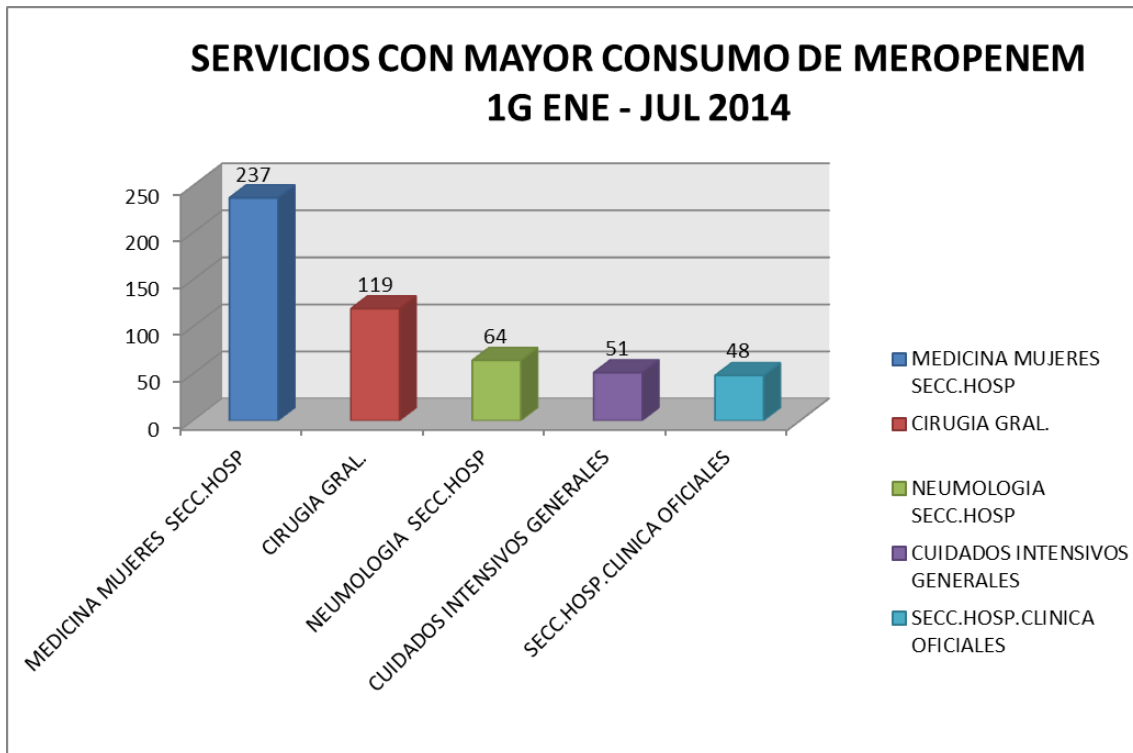
**Gráfico N°06: Consumo de Ertapenem 1g por servicio período enero – julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 06 se observa los servicios de hospitalización del HN PNP que mayor consumo de Ertapenem tienen y la cantidad de unidades consumidas, se encontró que el servicio de Cirugía General es el que más unidades de Ertapenem 1g consumió (341), Medicina de mujeres (276), seguido de la Clínica de Oficiales con 182 unidades consumidas durante el período de enero a julio 2014.

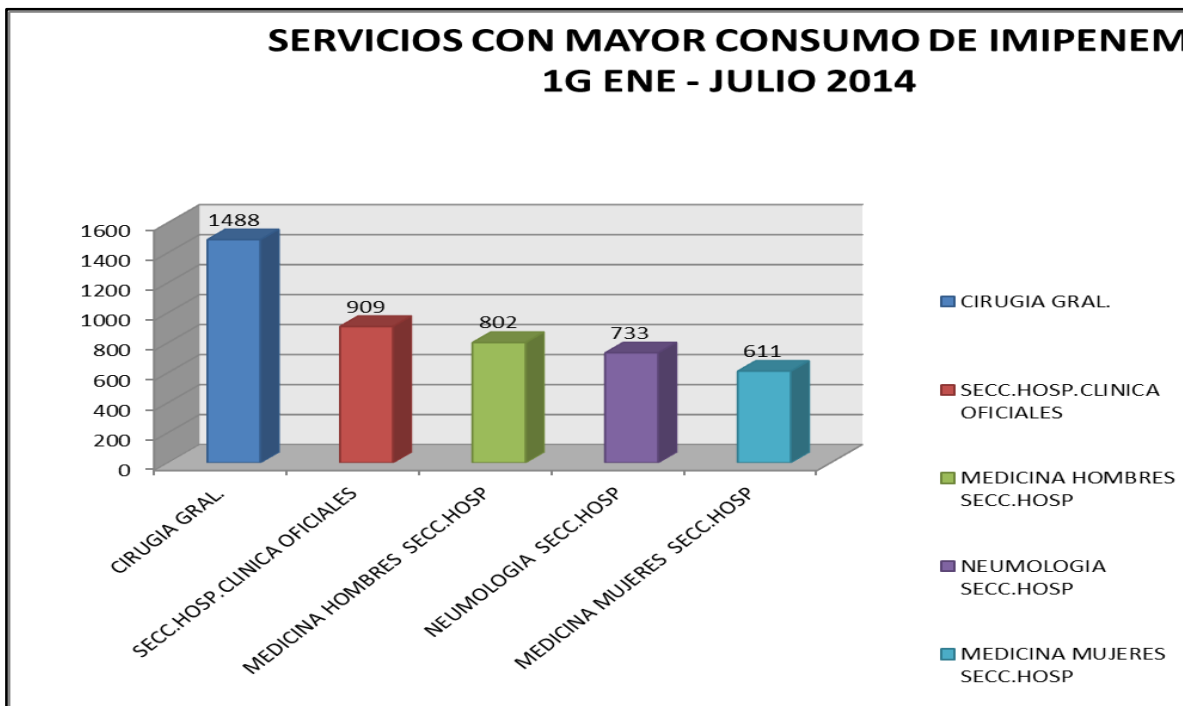
**Gráfico N°07: Consumo de Meropenem 1g por servicio período enero – julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 07, se observa los servicios de hospitalización que mayor consumo de Meropenem 1g tienen, se encontró que el servicio de Medicina de Mujeres tuvo un consumo de 237 unidades, seguido del servicio de Cirugía general con 119 unidades consumidas, seguido del Servicio de Neumología con un consumo de 64 unidades de Meropenem 1g durante el período de enero a julio 2014.

**Gráficos N°08: Consumo de Imipenem 500mg por servicio período enero – julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 08 se observa, los servicios de hospitalización del HN PNP con mayor consumo de Imipenem y la cantidad de unidades consumidas, se encontró que el servicio de Cirugía General consumió mayor cantidad de Imipenem 500mg, (1 488) unidades, seguido del servicio de Clínica de Oficiales con un consumo de 909 unidades y el servicio de medicina de hombres con un consumo de 802 unidades.



**Tabla N°09: Parámetros evaluados del Ertapenem 1g I.V enero – julio 2014**

---

<b>Mes</b>	<b>N° de pacientes atendidos</b>	<b>Consumo total de medicamentos (unidades)</b>	<b>Índice de ocupación</b>
Enero	51	179	0.76
Febrero	53	270	0.83
Marzo	71	344	0.78
Abril	61	244	0.76
Mayo	45	198	0.80
Junio	41	211	0.79
Julio	46	250	0.76
<b>Total</b>	<b>368</b>	<b>1696</b>	

---

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 09 con la información necesaria para efectuar los cálculos del Ertapenem.

Los datos para **N° de pacientes atendidos** y **consumo total de medicamentos** se accedió a la base de datos del servicio de farmacia interna, mientras que el **% de ocupación** de camas se obtuvo de la Unidad de estadística del HN PNP, teniendo en cuenta que el hospital cuenta con 206 camas estructurales.

**Tabla N° 10: Parámetros evaluados del Meropenem 1g I.V Fco. Vial enero– julio 2014.**

<b>Mes</b>	<b>N° de pacientes atendidos</b>	<b>Consumo total de medicamentos (unidades)</b>	<b>Índice de ocupación</b>
Enero	43	565	0.76
Febrero	37	193	0.83
Marzo	26	0	0.78
Abril	21	0	0.76
Mayo	23	0	0.80
Junio	23	0	0.79
Julio	30	0	0.76
<b>Total</b>	<b>203</b>	<b>758</b>	

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 10 se observa el número de pacientes atendidos en cada mes durante el período de estudio, con el total de unidades consumidas de Meropenem 1g, durante los meses de marzo a julio la farmacia no estuvo abastecida con dicho antimicrobiano.

**Tabla N° 11: Parámetros evaluados del Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg**

**I.V Fco. Vial enero – julio 2014.**

---

<b>Mes</b>	<b>N° de pacientes atendidos</b>	<b>Consumo total de medicamentos (unidades)</b>	<b>Índice de ocupación</b>
Enero	99	2468	0.76
Febrero	79	263	0.83
Marzo	120	1589	0.78
Abril	100	1201	0.76
Mayo	117	2241	0.80
Junio	89	1542	0.79
Julio	90	123	0.76
<b>Total</b>	<b>694</b>	<b>9427</b>	

---

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 11 se observa el total de pacientes atendidos en cada mes del período de estudio, el total de unidades consumidas de Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg, siendo el mes de enero del 2014 que presentó un mayor consumo.

**Tabla N°12: Consumo Total de por meses Ertapenem 1g I.V en la Farmacia  
Interna HN PNP enero – julio 2014**

Ertapenem 1g I.V Fco.				
Mes	DDD (mg)	mg	N° DDD	DDD/100
		consumidos	consumidas	camas-días
Enero	1000	179000	179.00	1.79
Febrero	1000	270000	270.00	2.70
Marzo	1000	344000	344.00	3.44
Abril	1000	244000	244.00	2.44
Mayo	1000	198000	198.00	1.90
Junio	1000	211000	211.00	2.11
Julio	1000	250000	250.00	2.50

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 12, se muestra el consumo de Ertapenem de enero a julio del año 2014 expresados en cantidades mg consumidos, N° DDD consumidas y DDD/100 camas-días, en el mes de marzo se puede observar el DDD/100 camas-días más alto (3.30), seguido por febrero 2.70 DDD/100 camas-días y el menor consumo fue en enero con 1.76 DDD/100 camas-días.

**Tabla N°13: Consumo Total de por meses Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco. en la Farmacia Interna HN PNP enero – julio 2014**

Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco.				
Mes	DDD (mg)	mg	N° DDD	DDD/100
		consumidos	consumidas	camas-días
Enero	2000	1234000	617.00	6.09
Febrero	2000	1315000	657.50	0.65
Marzo	2000	794500	397.25	4.23
Abril	2000	600500	300.25	2.90
Mayo	2000	1120500	560.25	5.25
Junio	2000	771000	385.50	3.83
Julio	2000	61500	30.75	0.30

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 13 se ve el consumo total del Imipenem + Cilastatina (500 + 500) mg I.V Fco expresados en DDD/100 camas-días; el mes que presenta un consumo más elevado es enero (6.09), seguido del mes de mayo con (5.25) y el mes que presenta un menor consumo es el mes de julio 0.30 DDD/100 camas-días, durante el período enero – julio 2014.

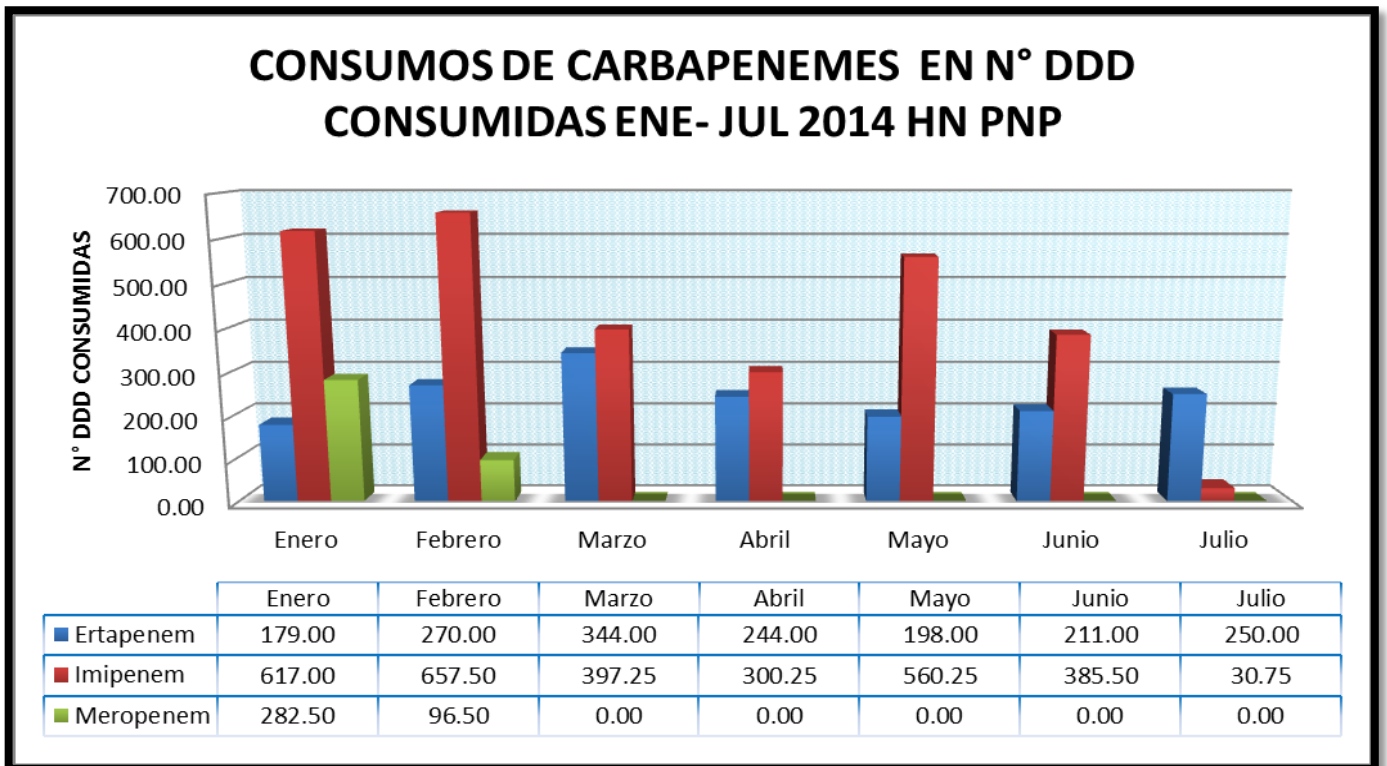
**Tabla N°14: Consumo Total de por meses Meropenem 1g I.V Fco. en la Farmacia Interna HN PNP enero – julio 2014**

Meropenem 1000 mg I.V Fco.				
Mes	DDD (mg)	mg	N° DDD	DDD/100
		consumidos	consumidas	camas-días
Enero	2000	565000	282.50	2.70
Febrero	2000	193000	96.50	0.96
Marzo	2000	0	0.00	0.00
Abril	2000	0	0.00	0.00
Mayo	2000	0	0.00	0.00
Junio	2000	0	0.00	0.00
Julio	2000	0	0.00	0.00

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la Tabla N° 14 se observa el consumo total de Meropenem 1g expresados en DDD/100 camas-días; se observa en el mes de enero una DDD/100 camas-días de 2.70 y en el mes de febrero 0.90, en los demás meses tenemos una DDD/100 camas-días de cero (0.00).

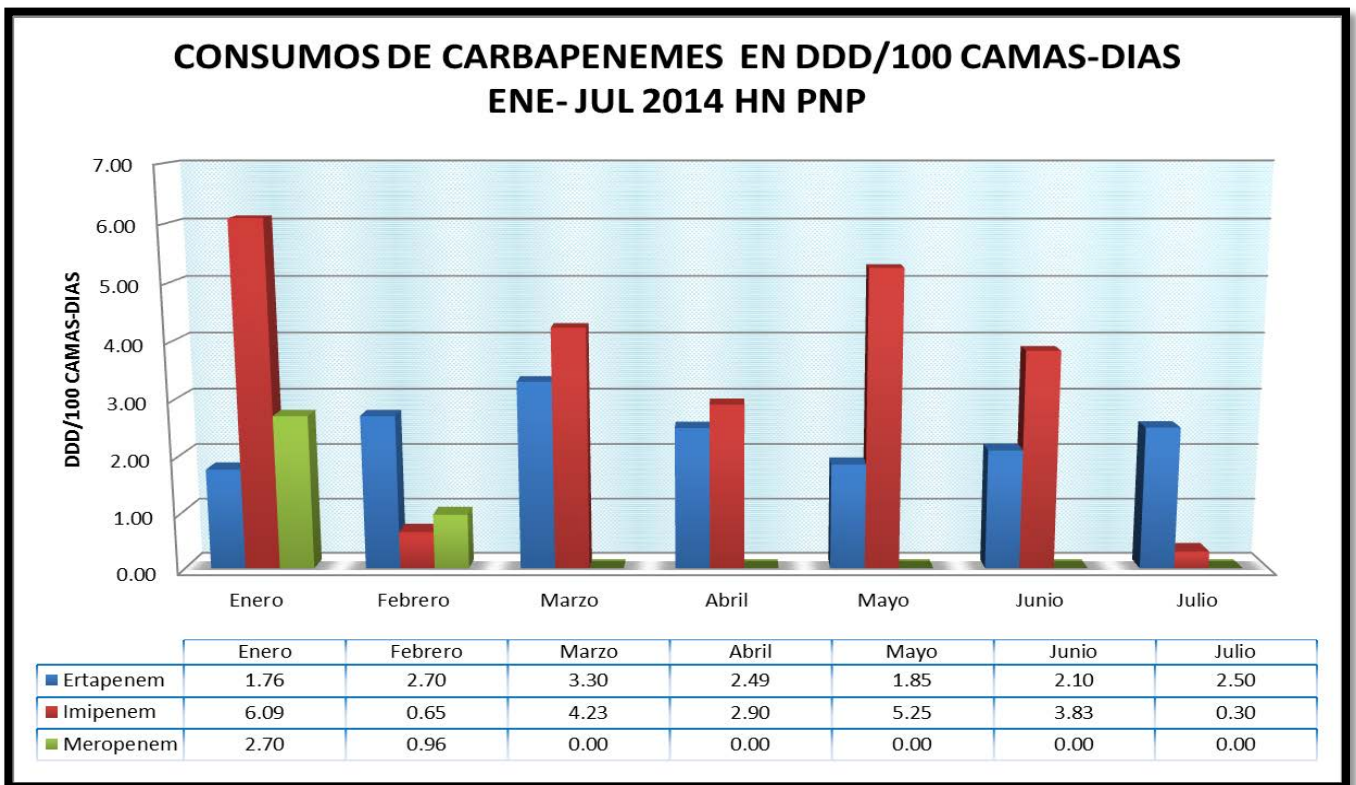
**Gráfico N°09: Consumo de carbapenems por meses expresados en N° DDD consumidas en la Farmacia Interna del HN PNP enero- julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 09 se observa que el N° DDD consumidas para Ertapenem fue mayor en el mes de marzo (344.00), para el caso del Imipenem el mes que más N° DDD se consumió fue el de febrero y en el caso del Meropenem, en el mes de enero se presentó el mayor consumo expresado en N° DDD.

**Gráficos N°10: Consumo de carbapenems por meses expresados en N° DDD/100 camas-días consumidas en la Farmacia Interna del HN PNP enero-julio 2014**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 10 se observa el consumo de carbapenems expresados en DDD/100 camas-días, para el Ertapenem fue mayor en el mes de marzo (3.30), para el caso del Imipenem el mes que mayor consumo hubo fue enero (6.09) y en el caso del Meropenem, en el mes de enero se presentó el mayor consumo expresado en DDD/100 camas-días (2.70)



**Tabla N° 15: Consumo global semestral de carbapenems en el período enero a julio 2014 HN PNP**

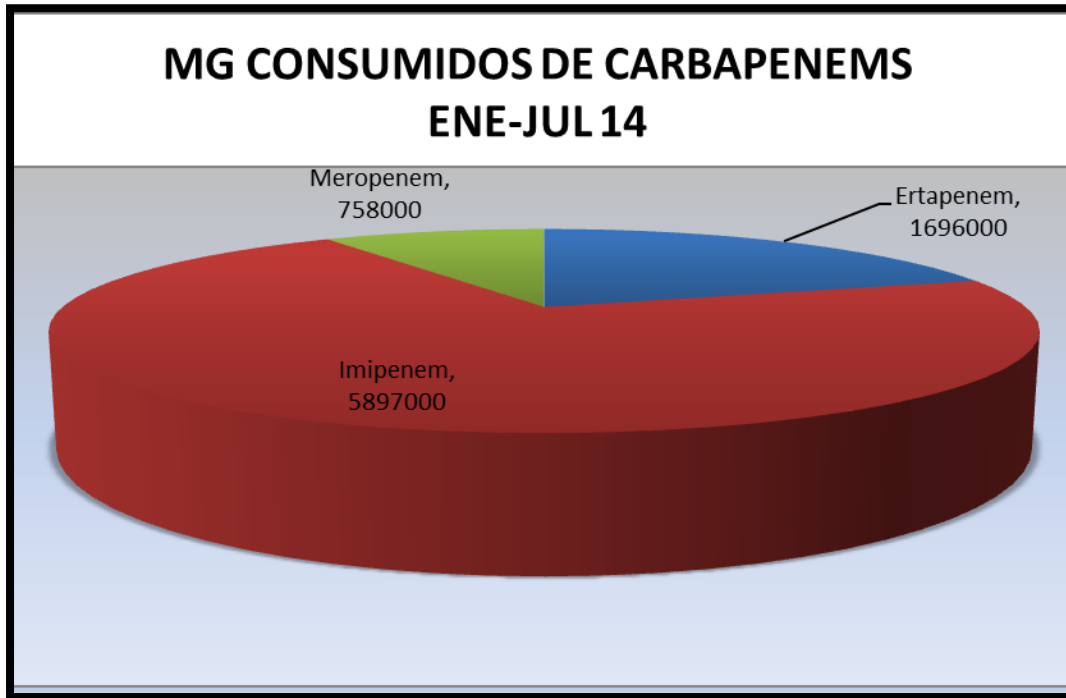
<b>Antimicrobiano</b>	<b>DDD (mg)</b>	<b>mg consumidos semestral</b>	<b>N° DDD consumidas semestral</b>	<b>DDD/100 camas-días semestral</b>
Ertapenem	*1000	1696000	1696.00	2.39
Imipenem	*2000	5897000	2948.50	3.32
Meropenem	*2000	758000	379.00	1.83

Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En la tabla N° 15, se muestra el consumo global de carbapenems durante el período de enero a julio del año 2014, expresado en mg consumidos semestralmente, N° DDD consumidas semestral y DDD/100 camas-días semestrales. Donde hubo un mayor consumo en mg consumidos de Imipenem

5 897 000 mg, el consumo más alto en DDD/100 camas-días semestral es para el Imipenem con 3.32 DDD/100 camas-días semestral, y el carbapenem con mayor N° DDD consumidas semestralmente fue el Imipenem con 2948.50 consumidas semestralmente.

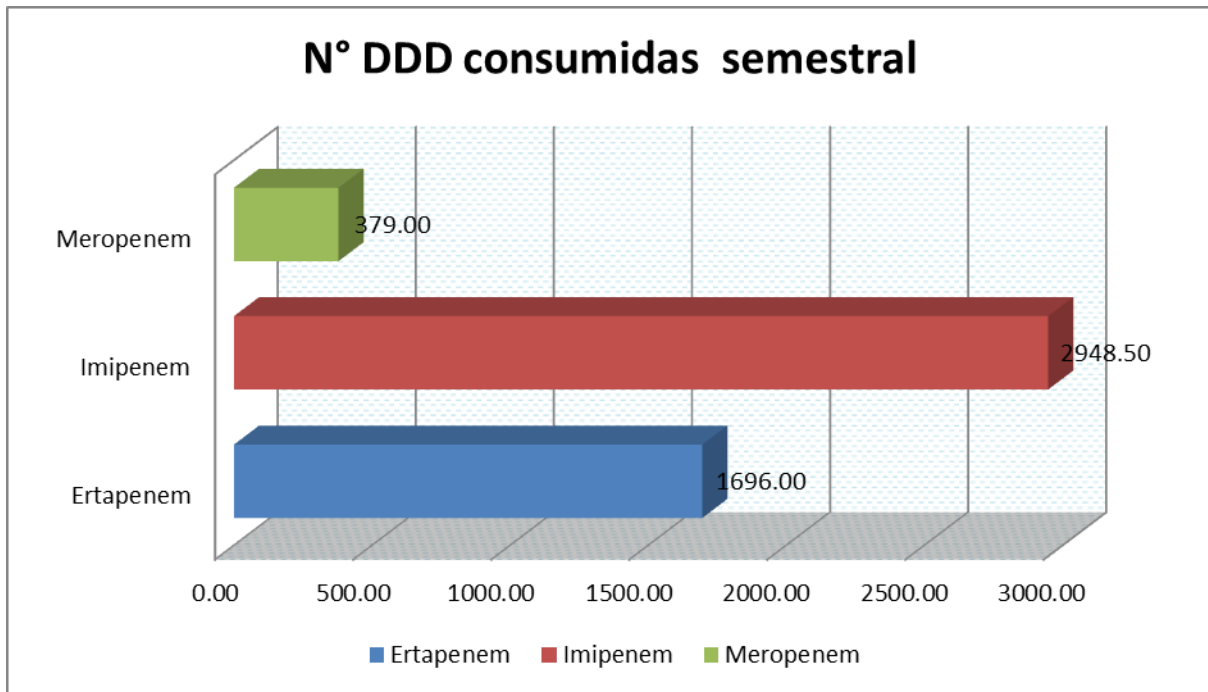
**Gráfico N° 11: Consumo global semestral de carbapenems expresado en mg consumidos en el período enero a julio 2014 HN PNP**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 11 se observa que el Imipenem fue el carbapenem que mayor consumo presentó expresados en miligramos.

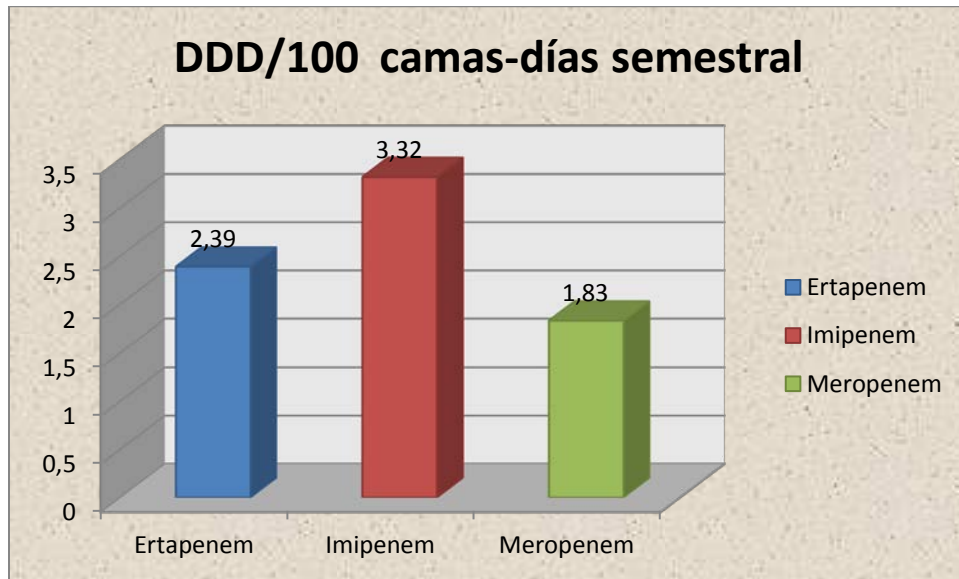
**Gráfico N° 12: Consumo global semestral de carbapenems expresado en N° DDD consumidas en el período enero a julio 2014 HN PNP**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 12 se observa que el Imipenem fue el carbapenem que mayor consumo presentó expresados en N° DDD (2 948.50).

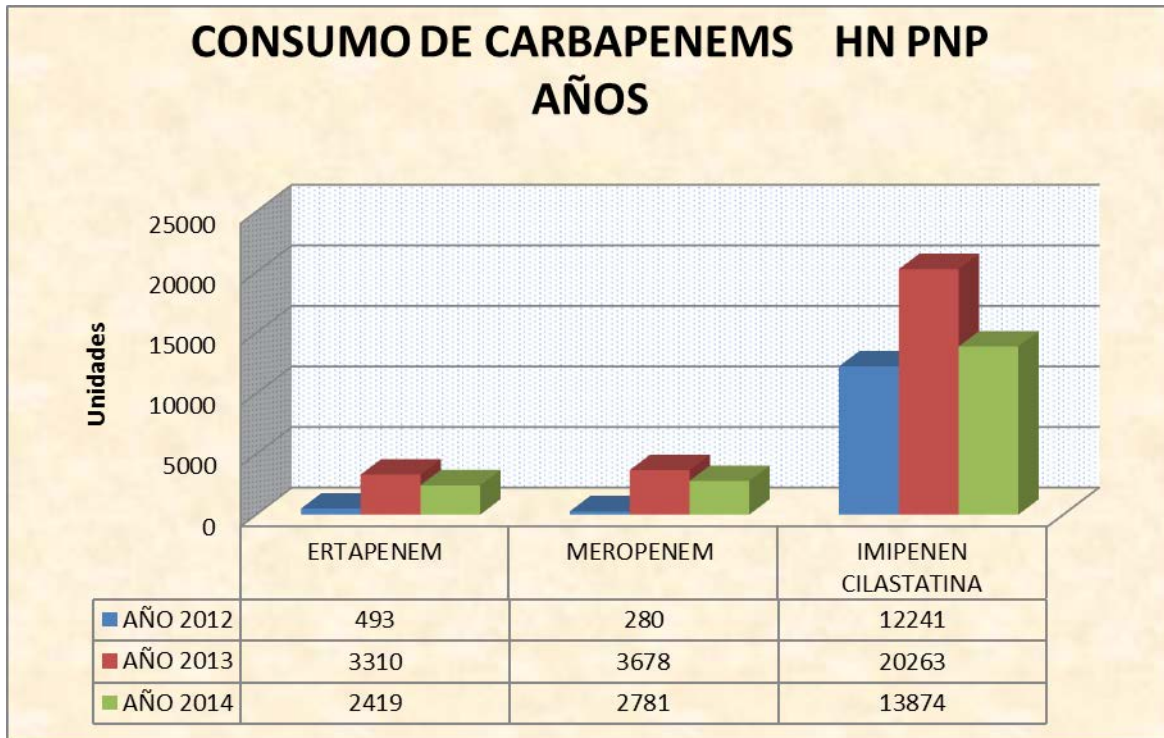
**Gráfico N° 13: Consumo global semestral de carbapenems expresado en DDD/100 camas - días consumidos en el período enero a julio 2014 HN PNP**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 13 se observa que el Imipenem fue el carbapenem que mayor consumo presentó expresados en DDD/100 camas-días (3.32).

**Gráficos N°14: Consumo total por unidades de carbapenems año: 2012, 2013, enero – julio 2014.**



Fuente: Datos obtenidos del trabajo de investigación

En el Gráfico N° 14, observamos el consumo de cada uno de los carbapenems en los años 2012, 2013, y el período enero-julio 2014, se puede señalar que en el año 2013 hubo mayor consumo tanto de Ertapenem, meropenem e imipenem.

## DISCUSIÓN

El uso inadecuado de medicamentos antimicrobianos se ha relacionado con problemas en la atención de salud, en particular, con la resistencia bacteriana a los antibióticos. Esta resistencia lleva no solo al aumento de la morbilidad y la mortalidad, sino también a estancias hospitalarias más prolongadas, lo que incrementa los costos de hospitalización y de la atención sanitaria.

En el Perú, se han constatado tanto el elevado consumo de antibióticos, como su uso irracional en pacientes hospitalizados y el creciente aumento de resistencia en bacterias causantes de infecciones nosocomiales. Estos hallazgos generan dudas sobre la correcta prescripción y el uso adecuado de antimicrobianos en los hospitales del país y es necesario realizar investigaciones sobre la práctica de prescripción y el consumo de antimicrobianos en ellos.

Por ello, se consideró necesario revisar la metodología recomendada para informar el consumo de antimicrobianos, de manera que la cuantificación se realice mediante estudios de utilización de medicamentos, basados en la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) y la dosis diaria definida (DDD).

La mayor prescripción de carbapenems se presentó en pacientes del género masculino (58%), esto se deba probablemente a que la mayor población usuaria de los servicios de salud del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, es de

género masculino. De acuerdo a lo reportado en el ESTUDIO PROSPECTIVO DE ADECUACIÓN DEL USO DE ERTAPENEM EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON DURETA – Zaragoza 2008 (5); mientras que en un estudio sobre USO Y PRESCRIPCIÓN DE CARBAPENEMS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE ESSALUD – Lima 2013 (10) refiere que las características de prescripción de carbapenems fue mayor en pacientes del género femenino.

El antimicrobiano de mayor costo en la Farmacia Interna es el Ertapenem, seguido del Imipenem. Dentro de los diez fármacos que generaron mayor costo por unidades dispensadas debido a su alto precio, figura el Ertapenem, seguido de Imipenem quien tiene mayor rotación por unidades. El antimicrobiano que mayor rotación tiene por unidades fue la ceftriaxona. Teniendo en cuenta que son antibióticos de reserva, debiendo ser utilizados según Guías de Práctica Clínica y evitar un costo innecesario para la institución. Siendo necesario el monitoreo local del consumo de antimicrobianos mediante la metodología basada en la clasificación ATC y las DDD que permite detectar diferencias en los patrones de uso respecto a otras instituciones y sobre todo las tendencias dentro de una misma institución. De acuerdo a lo reportado en el ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE ESSALUD – Lima 2008 (8), señala que el grupo farmacoterapéutico de mayor uso y mayor impacto económico son los carbapenems.

En los últimos años se viene dando un aumento considerable del uso de los carbapenems, sin un debido sustento microbiológico; su uso en los diferentes focos infecciosos está contemplado en la guía de tratamiento Antimicrobiano de Sanford 36 ed. (16), pero se debe considerar que esos medicamentos tiene un amplio espectro de acción, lo cual permite tener una mayor cobertura a la hora de tratar con bacterias. De igual forma reporta el ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE UN HOSPITAL COMARCAL – Madrid 2004 (3), concluyendo que los antibióticos de uso restringido han aumentado su uso relativo, que los carbapenems aumentaron su porcentaje de utilización. En el estudio CARACTERÍSTICAS DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN UN HOSPITAL DE LIMA – 2014 (9), concluyen que en la mayor parte de las prescripciones de los antimicrobianos no existió un sustento microbiológico. En comparación con el estudio USO Y PRESCRIPCIÓN DE CARBAPENEMS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE ESSALUD – Lima 2013 (10), donde indica que el 92.75% de los casos con ertapenem, 37.43% de casos con imipenem y el 31.88% de los casos con el uso de meropenem fueron dirigidos por antibiogramas. En nuestro estudio no pudimos acceder a cifras exactas que indiquen si el uso de antimicrobianos fue dirigido por antibiogramas, debido a los pocos estudios en esta área.

El consumo de carbapenems durante el semestre enero –julio 2014 para el Imipenem fue de 3.32 DDD/100 camas-días, Meropenem fue 1.83 DDD/100



camas-días y para el Ertapenem 2.39 DDD/100 camas-días, si lo comparamos con el estudio sobre USO Y PRESCRIPCIÓN DE CARBAPENEMS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DE ESSALUD – Lima 2013 (10), el consumo de estos carbapenems fueron para Imipenem 4.63, Meropenem 1.75 y Ertapenem 0.93 DDD/100 camas-días, teniendo en cuenta que los datos fueron en un período de un semestre. El estudio CONSUMO, INDICACIÓN Y PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE RESERVA EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA, CIRUGÍA GENERAL Y CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS ESSALUD - Lima 2006 (7), refiere también que existe un consumo de antibióticos de reserva por encima de las referencias internacionales y que los antibióticos con mayor consumo fueron Imipenem / cilastatina y Cefepime. Esto ayudaría a alertar oportunamente sobre posibles problemas en la utilización de estos fármacos y la necesidad de implementar intervenciones específicas.

El carbapenem que más se consumió en el período de enero - julio 2014 fue el Imipenem 3.32 DDD/100 camas-días, esto significa que por cada día del periodo de estudio, de cada 100 camas ocupadas, 3 recibieron una DDD de Imipenem en las áreas de hospitalización del Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”

Según la OMS, la presentación tanto a los médicos que prescriben como a las autoridades sanitarias y políticas de la información sobre la vigilancia del consumo de antimicrobianos puede constituir el primer paso para crear conciencia de la

importancia del cuidado en la prescripción de estos fármacos. Combinada con el seguimiento de la resistencia a antimicrobianos, esta medida puede ayudar a establecer políticas de utilización de antibióticos y guías locales de tratamiento empírico, además de permitir explicar los casos presentados, realizar predicciones o generar hipótesis de trabajo.

## CONCLUSIONES

1. Las características de consumo de carbapenems en pacientes hospitalizados se encuentran elevados para imipenem, ertapenem y meropenem, siendo mayor el uso en pacientes del género masculino y en servicios de cirugía y medicina.
2. Se encontró dentro de los diez fármacos que generaron mayor costo por unidades dispensadas al Ertapenem por su alto precio, seguido de Imipenem quien tiene alta rotación por unidades. El antimicrobiano que mayor rotación por unidades fue la ceftriaxona, seguido del Imipenem.
3. Existen variaciones en el consumo de los carbapenems, el consumo en el año 2012 fue el de menor consumo, y el 2013 se registra un incremento mayor para el Ertapenem, luego Imipenem y Meropenem; el registro en el 2014, la tendencia en los meses evaluados, es que se mantiene un mayor consumo de dichos antibióticos en pacientes hospitalizados.,
4. En los últimos dos años existe una tendencia al mayor uso de antibióticos de reserva, como es el caso de los carbapenems, por cuanto hay inexistencia de políticas de utilización de carbapenems en el Hospital Nacional PNP “Luis N. Sáenz”, teniendo en consideración que estos antibióticos tiene un amplio

espectro de acción, lo cual permite tener una mayor cobertura y su prescripción se debe realizar con criterios de uso racional de antimicrobianos.

5. Con la aplicación del método de la Dosis Diaria Definida (DDD) se demostró que la dosis prescrita de carbapenems durante el semestre enero –julio 2014, expresado en DDD/100 camas – día, fue mayor para el Imipenem, seguido por Meropenem y Ertapenem, por lo que se demuestra que se encuentran elevadas en relación a las dosis establecidas por la Organización Mundial de la salud (OMS). Siendo mayor en los Servicios de Cirugía General para el caso de (Imipenem y Ertapenem) y el Servicio de Medicina Mujeres (Meropenem).

## RECOMENDACIONES

1. Se recomienda evitar el uso de antimicrobianos en forma empírica o de manera irracional porque favorece la resistencia bacteriana, dado que, investigaciones realizadas demuestran que las enterobacteriaceas BLEE positivo son más frecuentes.
2. Implementación de la atención farmacéutica en los pacientes que reciben antibióticos considerados de reserva, para mejorar el cumplimiento de los intervalos de dosificación. No olvidar registrar los datos sobre las fechas de administración de los carbapenems, así como también de datos importantes como son los parámetros de evolución de las enfermedades infecciosas y exámenes de laboratorio.
3. Se sugiere evaluar estrictamente los casos, donde se prescriben carbapenems 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 estos medicamentos en la institución.
4. 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.

5. Según la OMS, la presentación —tanto a los médicos que prescriben como a las autoridades sanitarias y políticas— de la información sobre la vigilancia del consumo de antimicrobianos puede constituir el primer paso para crear conciencia de la importancia del cuidado en la prescripción de estos fármacos, esta medida puede ayudar a establecer políticas de utilización de antibióticos y guías locales de tratamiento empírico, además de permitir explicar los casos presentados, realizar predicciones o generar hipótesis de trabajo.

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

1. Petitorio Nacional Único De Medicamentos Esenciales; Lima 2012. Acceso 18 de octubre del 2014. URL disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/PNUME\\_2012.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/PNUME_2012.pdf).
2. Ministerio de Salud del Perú. Protocolo estudio sobre la prescripción, el uso y las reacciones adversas a los antimicrobianos en pacientes hospitalizados. Lima 2000.
3. Aparicio Bolufer J. Taboada Montero C; Estudio de utilización de antibióticos de un hospital Comarcal. Farm Hosp (Madrid) 2004; 28 (6): 32 – 35.
4. Hernández Lorente E, Hidalgo Albert E, Guiu Segura JM, Monerde Junyent J; Estudio de utilización de carbapenems en un hospital pediátrico de tercer nivel. Vall d' Hebron (Barcelona) 2008.
5. Monroy Ruiz M, Seco Melantuche R, Delgado Sánchez O, do Pazo Oubiña F, Periañez Parraga L. Estudio Prospectivo de Adecuación del Uso de Ertapenem. Zaragoza 2008.
6. Fort Sánchez. M. Meza Montoya J. Estudio de utilización de ceftriaxona y ceftazidima en la Sala de Pacientes críticos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Es Salud Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Programa Cybertesis. Lima 2005.
7. Arnao Távara L, Celis Salinas J. 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. – Es salud Lima: Unidad de post Grado, Universidad Nacional Mayor De San Marcos; 2006.

8. Pulido J. Estudio de Utilización de Antibióticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- 2008. [Tesis]. Lima: Universidad Winner; 2009.
9. Rodríguez Sosa G, Romero B, Samalvides F. Características de la prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en el Departamento de enfermedades infecciosas en un hospital de Lima. Rev Med Hered (Perú) 2014; 25: 117 – 121.
10. Céspedes Paz D. Uso y prescripción de carbapenems en las salas de emergencia adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Es salud- 2013. [Tesis]. Lima: Universidad Alas Peruanas, 2014.
11. Cordiés Jackson L.; Machado Reyes L.; Hamilton Cordiés L. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. [En línea] 2008. [Acceso: 24 de enero del 2015] Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8\\_1\\_98/act03198.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act03198.pdf).
12. Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Suiza 2001. Acceso 17 de octubre del 2014. URL disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>.
13. 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.
14. 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 octubre 2014.
15. Moreno Monge K. Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. Revista médica de Centro América (Costa Rica) 2013. 70(608): 599 – 605.



16. Sweetman Sean, Martindale. The Complete Drug Reference 36th edition 2009. Acceso 15 de enero del 2015. URL disponible en: <http://www.amazon.com/Martindale-Complete-Reference-Edition-Package/dp/0853698422>
17. Ministerio de Salud del Perú. Protocolo de estudio sobre las características de la prescripción, disponibilidad y expendio de antimicrobianos en establecimientos de salud del primer nivel de atención. Dirección de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). acceso 14 de octubre del 2014. URL disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/observatorio/documentos/infecciones/Protocolo%20De%20Estudio%20Sobre%20Las%20Antimicrobianos.pdf>.
18. Gilbert Dn, Moellering Rc, Eliopoulos Gm, Sande Ma. Guía de Tratamiento Antimicrobiano de Sanford. 43 ed. Estados Unidos de Norteamérica: Antimicrobial Therapy. 2013.
19. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Acceso 1 de octubre del 2014. URL disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>.
20. Laporte J.R, Tognoni G. principios de epidemiología del medicamento. 2° ed. España Masson Salvat Medicina; 2007.
21. Hospital Nacional PNP "Luis N. Sáenz" -Dirección Ejecutiva de Sanidad PNP- 2012

# ANEXOS

## ANEXO Nº 01

### INDICADORES HOSPITALARIOS ENERO A JULIO 2014. HN PNP

	DIVISIÓN	No. CAMAS	DÍAS CAMA	No. EGRESOS	DÍAS PACIENTE	PROMEDIO DE PERMANENCIA	INTERVALO DE SUSTITUCIÓN	% DE OCUPACIÓN	RENDIMIENTO CAMA
ENERO	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	6086	272	5078	18,66	4,83	0,75	1,32
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4780	201	3766	18,73	4,91	0,79	1,30
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	58	1798	297	854	4,84	4,28	0,51	3,40
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	29	899	79	792	10,01	3,37	0,88	2,72
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	341	7	263	37,29	22,88	0,77	0,84
TOTAL	459	14384	756	10844	14,54	4,42	0,76	1,65	
FEBRERO	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	5786	270	4701	17,41	5,93	0,82	1,33
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4940	242	3805	15,72	2,31	0,86	1,36
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	58	1624	293	926	4,20	6,71	0,56	3,33
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	29	812	76	758	9,87	6,71	0,93	2,82
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	308	3	264	88,00	24,87	0,86	0,27
TOTAL	459	13852	784	10486	17,53	5,08	0,83	1,71	
MARZO	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	6386	272	4701	18,34	5,14	0,78	1,32
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4805	238	4176	17,55	2,84	0,87	1,54
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	58	1798	202	896	4,44	4,47	0,50	3,45
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	29	899	86	717	8,34	2,12	0,80	2,97
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	341	6	304	50,67	6,17	0,89	0,55
TOTAL	459	14219	804	11081	19,78	3,92	0,78	1,75	
ABRIL	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	6180	234	4580	19,57	6,84	0,74	1,34
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4850	240	3987	16,61	2,76	0,86	1,55
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	58	1740	193	823	4,26	4,75	0,47	3,33
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	29	870	83	738	8,89	1,59	0,85	2,86
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	330	6	309	51,50	3,50	0,84	0,55
TOTAL	459	13770	756	10437	18,81	4,41	0,76	1,65	
MAYO	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	6386	247	5169	10,93	4,93	0,81	1,30
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4805	172	4185	15,75	1,91	0,89	1,75
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	58	1798	203	811	4,00	4,86	0,45	3,50
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	29	899	93	782	8,19	1,47	0,85	3,11
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	341	3	301	100,33	13,33	0,88	0,17
TOTAL	459	14219	818	11318	13,85	3,55	0,80	1,78	
JUNIO	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	6150	178	4826	17,36	4,76	0,78	1,36
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4850	269	4097	15,01	2,28	0,87	1,70
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	58	1590	181	860	4,75	4,03	0,54	3,42
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	28	840	88	794	8,34	1,20	0,87	3,14
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	330	4	290	72,50	10,00	0,88	0,36
TOTAL	452	13680	820	10747	15,11	3,43	0,79	1,61	
JULIO	DIVISIÓN								
	DIVISIÓN DE MEDICINA	206	6355	261	4843	18,56	5,79	0,76	1,17
	DIVISIÓN DE CIRUGÍA	155	4805	300	3995	19,32	2,70	0,83	1,84
	DIVISIÓN DE GINECOOBSTETRICIA	53	1643	201	840	4,28	4,80	0,51	3,79
	DIVISIÓN DE PEDIATRIA	28	868	73	899	9,58	2,31	0,81	1,61
	DIVISIÓN DE AREAS CRITICAS	11	341	3	301	100,67	13,00	0,89	0,17
TOTAL	452	13680	820	10747	15,11	3,43	0,76	1,85	

**ANEXO 2:  
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

DIMENSIÓN	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CODIFICACIÓN/ UNIDAD DE MEDIDA	TIPO	ESCALA	TÉCNICA
	Sexo	Condición que distingue al hombre de la mujer	Característica sexual	Masculino Femenino	Independiente	Nominal	Revisión de la receta del paciente
	Tiempo de hospitalización	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 receta del paciente
De prescripción	Antimicrobianos utilizados	Antimicrobianos utilizados para tratar la infección	Antimicrobianos registrados en la historia clínica		Independiente	Nominal	Revisión de la receta del paciente
	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 receta del paciente
	Consumo de Carbapenems	Cantidad total de unidades farmacéuticas consumidas de cada Carbapenems	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 3:**

**RECETA DEL PACIENTE HOSPITALIZADO HN -PNP**

	<b>SALUDPOL</b>	<b>RECETA - VALE</b>	HN-LNS	-14				
	FONDO DE ASEGURAMIENTO EN SALUD DE LA PNP	HOSPITALIZADO						
	CONSULTORIO	NRO. TPS	NRO. CIP					
GRADO	APELLIDOS Y NOMBRES COMPLETOS DEL TITULAR							
<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">T</td> <td style="text-align: center;">C</td> <td style="text-align: center;">H</td> <td style="text-align: center;">P</td> </tr> </table>	T	C	H	P	APELLIDOS Y NOMBRES COMPLETOS DEL PACIENTE			
T	C	H	P					
<b>PRESCRIPCIÓN</b>			<b>CANTIDAD DESPACHADA</b>	<b>OBSERVACIONES</b>				
PRODUCTO	UN. MED.	CANTIDAD		CANTIDAD DESPACHADA	OBSERVACIONES			
		NROS	LETRAS					
FECHA DE EMISIÓN	FECHA DE EXPIRACIÓN	DIAGNÓSTICO		HISTORIA CLÍNICA				
FIRMA Y POSTFIRMA DEL MEDICO	FIRMA Y POSTFIRMA DEL AUXILIAR DE FARMACIA			FIRMA Y POSTFIRMA DEL BENEFICIARIO				
* CUALQUIER OMISIÓN DE REGISTRO, INVÁLIDA LA PRESENTE RECETA								

**ANEXO 4:**  
**DECRETO N° 21-2015-DIREJESAN.PNP.HN.LNS.SUBDIR.**



**HOSPITAL NACIONAL DE LA POLICIA NACIONAL DEL PERU**  
**“Gral. Méd. Luis N. Saénz”**  
**OFICINA DE DOCENCIA, CAPACITACION E INVESTIGACIÓN**

Lima, 21 de Enero del 2015.

**Señor**  
**Director de la Escuela Académico Profesional de**  
**Farmacia y Bioquímica**  
**Universidad Privada Alas Peruanas**

**Presente.-**

De mi Mayor Consideración:


Es grato dirigirme a Usted, con la finalidad de saludarlo cordialmente y en la oportunidad, comunicarle que la Señorita Bachiller, **MARQUEZ LOZANO KAREN NATALI**, procedente de la Universidad Privada Alas Peruanas, ha sido **APROBADO**, por el Señor Coronel Médico PNP. Sub Director del HN.LNS.PNP, mediante el Decreto N° 21-2015-DIREJESAN.PNP.HN.LNS.SUBDIR, para realizar su proyecto de Tesis Titulado: **“ESTUDIO DE UTILIZACION DE CARBAPENEMS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL PNP LUIS N. SAENZ. ENERO-JULIO 2014”**.

Hago propicia la oportunidad para reiterarle los sentimientos de mi especial estima personal.

Atentamente.

HAR/RCG



  
CIP 297110  
**HERNAN ADRIANZEN RONCEROS**  
CMOTE.S.PNP  
JEFE DE OFICINA - HN/PNP "LNS"

**OFIDCI – HN.LNS.PNP.: Av. Brasil s/n Cdra. 26 3er. Piso Jesús María Telf. 463-0011 / 463-0708 SISTEMA NEC: 826 – 2306**

## **GLOSARIO**

### **Antimicrobiano:**

Son sustancias químicas que evitan el crecimiento o destruyen a los microorganismos invasores del cuerpo humano o animal, produciendo ninguna o muy baja toxicidad sobre estos (toxicidad selectiva). 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.

### **Bactericida:**

Es cuando el antimicrobiano destruye al germen, es decir mata bacterias, 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. Son bacteriostáticos el cloranfenicol, tetraciclinas y sulfonamidas.

**BLEE:**

Betalactamasas de espectro extendido.

**Estudio observacional:**

Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal.

**Estudio retrospectivo:**

Estudio en el que los datos recogidos se refieren a acontecimientos que han ocurrido antes del momento en que se decide comenzarlos.

**Estudios de utilización de medicamentos:**

Según la definición de la OMS, los que tratan de la comercialización, distribución y uso de fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

**Gram positivos:**

Los microorganismos Gram positivos se identifican con la tinción de Gram debido a sus características estructurales, 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.

**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, tratamiento de una enfermedad, estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado.

**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.

**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 el tiempo necesario, al menor costo para él y para la comunidad.