

# Comparación de la prescripción-indicación de carbapenems en niños en la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt

## Comparative of carbapenem prescription-indication on children in the Pediatric Intensive Care Unit of Roosevelt Hospital .

Arévalo-Marini G.

Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
gregh\_tag@hotmail.com

Recibido: agosto, 2014 • Aceptado: febrero, 2015

### Resumen

Los carbapenems se consideran antibióticos de uso restringido, sea su uso solos, o en combinación con vancomicina. Se encuentran entre los tratamientos antimicrobianos multi-droga más efectivos contra las infecciones resistentes. Al indicarlos, se debe llevar estricto control de las posibles interacciones y los efectos adversos, para evitar disfunción renal y hepática. Se debe hacer cultivo previo (prueba de sensibilidad) a la indicación para evitar resistencia antimicrobiana. El uso de tubos orotraqueales y la permanencia mayor a 5 días en los servicios, son factores de riesgo para adquirir una infección nosocomial. En el Hospital Roosevelt se reportaron muchos casos de bacterias resistentes a distintos antibióticos (datos no publicados). El objetivo de este estudio fue reunir información sobre el uso de

### Abstract

The carbapenem are considered restricted antibiotics, use either alone or in combination with vancomycin. There are among the most effective antimicrobial treatments against multidrug resistant infections. To indicate them, bring strict control of potential interactions and adverse effects, for prevent hepatic and renal disfunction. It should be previos culture (sensitivity test) the indication to prevent antimicrobial resistance. The use of orotracheal tubes and staying longer than 5 days in the service, are risk factors for acquiring a nosocomial infection. Roosevelt Hospital in many cases of bacteria resistant to several antibiotics were reported (unpublished datas). The objective of this studio was to collect information about the use of the carbapenems, because there is no standard protocol for use in the Standards for the prevention and control of infection

los carbapenems, porque en las Normas de Prevención y Control de Infecciones Asociadas a Cuidados de la Salud, del Comité de Infecciones Nosocomiales, del Hospital Roosevelt, no existe un protocolo establecido para su uso. La información generada será útil en otras investigaciones, para determinar, probar o verificar nuevos métodos o los ya establecidos, para que otros luego del diagnóstico, puedan indicar un carbapenem, para que el tratamiento antimicrobiano sea efectivo, ya sea para una infección de la comunidad o nosocomial.

**Palabras clave:** Carbapenems; Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría; Infecciones nosocomiales; Sepsis; Hospital Roosevelt.

associated with health care, of nosocomial infection committee, of Roosevelt Hospital. The information generated will be useful in other investigations to determinate, test or verify new methods or already established, for others after diagnosis, may indicate a carbapenem for the antimicrobial treatment to be effective, either for an infection in the community or nosocomial.

**Keywords:** Carbapenems; Pediatric Intensive Care Unit; nosocomial infections; sepsis; Roosevelt Hospital.

## Introducción

Los carbapenems son antibióticos beta lactámicos de elección para el tratamiento de infecciones por enterobacterias de amplio espectro (ESBL), resistentes a la destrucción causada por las enzimas beta lactámicas de los microorganismos (Katzung, 2005). Los carbapenems se encuentran entre los tratamientos antimicrobianos multidroga más efectivos contra infecciones resistentes, particularmente en infecciones graves (Acuner, 2011). El uso de carbapenems en Unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría (desde ahora UCIP) ha ido en aumento por el alto porcentaje de patógenos con resistencia a los tratamientos multidroga (García, 2003). Esta es posiblemente una de las razones por las que ha aumentado la prescripción de carbapenems en niños en la UCIP del Hospital Roosevelt, y es que a menor edad del paciente existe mayor probabilidad de adquirir una infección antibiótica resistente (Curcio, 2009).

Es imprescindible conocer que los carbapenems deben usarse como una de las últimas alternativas antibióticas, cuando han fallado todos los otros protocolos (Martínez, Aguilar, Almela, Marco, Soriano, López, Balasso, Pozo y Mensa, 2006). En la actualidad, se hace necesario brindar información sobre el control de la prescripción de los carbapenems, ya que la falta de identificación del patógeno y de información suficiente del paciente en el área no ha permitido la elaboración de un protocolo adecuado de tratamiento, aumentando la resistencia patógena (García, 2003). Los objetivos del estudio fueron describir la indicación, efectos asociados y resultados del uso de carbapenems y comparar los resultados de pacientes internados en septiembre a diciembre del

2009 con los pacientes internados de enero a abril del 2011.

### Materiales y métodos

El universo de trabajo del estudio fueron los niños hospitalizados en el servicio de la UCIP, del Hospital Roosevelt, que estuvieron bajo terapia con carbapenems en septiembre a diciembre del 2009, primer grupo, y de enero a abril del 2011, segundo grupo. La información del primer grupo fue obtenida a través de la revisión de expedientes de los pacientes internos y la entrevista a personal médico y de enfermería del área. Los datos del segundo grupo se recolectaron del expediente clínico, empleando boletas de recolección de datos y hojas de control de exámenes.

### Instrumento

La entrevista al personal médico y de enfermería del área se realizó a través de una encuesta, diseñada para recopilar datos generales del paciente, que aunado a la revisión de expedientes permitió reunir datos sobre los antecedentes médicos, motivo del ingreso al hospital, diagnóstico, tipo y dosis administradas del carbapenem prescrito, fecha de inicio del tratamiento, hasta su omisión, información de la química sanguínea durante el tratamiento, desenlace del paciente, entre otros.

### Método estadístico

#### Muestra y diseño de muestreo

El número total de pacientes internados en la UCIP del Hospital Roosevelt durante

el año 2009 fueron 150 y para el año 2011 fueron 165. El estudio se realizó en aquellos a quienes se les prescribió un carbapenem, durante el periodo de tiempo establecido, y a los que se les dio seguimiento durante su estadía en el hospital.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas: promedio y desviación estándar (edad, tiempo y tratamiento), y de las variables cualitativas: frecuencias absolutas y porcentajes. Los grupos se compararon empleando %

de frecuencia del uso de carbapenems y aplicando una prueba de hipótesis de proporciones, usando la distribución z como mejor aproximación a la distribución binomial a un nivel de significancia  $\alpha=0.05$ .

### Resultados

El total de pacientes internados en el área de UCIP se presentan en la Tabla 1, indicando el número de pacientes con y sin carbapenem prescrito.

Tabla 1

Pacientes internados en la UCIP.

Fecha	No. Total pacientes por año	No. pacientes con carbapenem por año	% pacientes con carbapenem por año	No. pacientes sin carbapenem por año	% pacientes sin carbapenem por año
2009	150	23	15.33%	127	84.67%
2011	165	27	16.36%	138	83.64%

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Los datos del tipo de carbapenem que tuvieron indicado los pacientes se exponen junto con sus porcentajes en la Tabla 2.

Tabla 2

Tipo de carbapenem indicado en la UCIP.

Año	No. de pacientes con Carbapenem indicado	No. pacientes con Merope-nem indicado	% pacientes con Merope-nem indicado	No. pacientes con Imipenem indicado	% pacientes con Imipenem indicado
2009	23	19	82.60%	4	17.4%
2011	27	24	88.89%	3	11.11%

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

La cantidad total de pacientes con carbapenem indicado en la UCIP a los que se les realizaron exámenes de química sanguínea y a los que no se les realizaron se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Cantidad de pacientes con carbapenem indicado con examen de química sanguínea en la UCIP.

Años	Total de pacientes con Carbapenem indicado	Pacientes con química sanguínea	% pacientes con química sanguínea	Pacientes sin química sanguínea	% pacientes sin química sanguínea
2009	23	17	73.91%	6	26.09%
2011	27	24	88.89%	3	11.11%

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Las pruebas de química sanguínea de interés para el estudio fueron la creatinina, nitrógeno de urea (desde ahora BUN), transaminasa oxal-acetato (TOA), transaminasa glutarilpiruvato (TGP), bilirrubina total (BT) y prueba de gamma

glutamyltransferasa (GGT). En la Tabla 4 se indican los porcentajes de pacientes con resultados dentro del rango aceptado como normal para las pruebas realizadas así como aquellos con rangos fuera de lo normal.

Tabla 4

Porcentaje de análisis de química sanguínea de pacientes con carbapenem indicado en la UCIP.

Años	2009			2011		
	% pacientes dentro del rango	% pacientes fuera del rango	% pacientes sin examen de química sanguínea	% pacientes dentro del rango	% pacientes fuera del rango	% pacientes sin examen de química sanguínea
Creatinina	30.43 %	43.48 %	26.09 %	3.70 %	81.49 %	14.81 %
Nitrógeno de urea	30.43 %	43.48 %	26.09 %	48.15 %	40.74 %	11.11 %
Transaminasa Oxal-Acetato	17.39 %	56.52 %	26.09 %	18.52 %	62.96 %	18.52 %
Transaminasa Glutaril Piruvato	26.08 %	47.83 %	26.09 %	59.26 %	22.22 %	18.52 %
Bilirrubina Total	39.13 %	34.78 %	26.09 %	77.78 %	0.00 %	22.22 %
Gamma Glutamyl Transferasa	21.74 %	43.47 %	34.79 %	51.86 %	33.33 %	14.81 %

Porcentaje de análisis de química sanguínea de pacientes con carbapenem indicado en la UCIP.

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Los datos de los porcentajes de frecuencia de la indicación de los carbapenems por los pacientes que estuvieron hospitalizados en la UCIP, se exponen en la tabla 5.

Tabla 5

Datos estadísticos de la frecuencia de uso de carbapenems durante los años 2009 y 2011 en la UCIP.

Año**	n	Frecuencia de uso de carbapenem	Porcentaje
2009	150	23	15.33 %
2011	165	27	16.30 %

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

\*\*No hay diferencia significativa en el uso de carbapenems (P = 0.9239) no se rechaza.

Los rangos de dosis y frecuencia de tratamiento de dos tipos de carbapenems, meropenem e imipenem, en ambos años de estudio se exponen en la Tabla 6.

Tabla 6

Datos estadísticos de rangos de dosis de carbapenems durante los años 2009 y 2011 en la UCIP.

AÑO	Rango de concentración de Meropenem	Rango de concentración de Imipenem	Frecuencias
2009	45mg a 1.8 g	925mg a 1.1g	Cada 6 y 8 horas
2011	75 mg a 1g	30 mg a 270 mg	Cada 6, 8 y 12 horas

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

## Discusión

Los resultados obtenidos de los pacientes en la UCIP en ambos años (Tabla 1), indican que el número de pacientes ingresados, al igual que el número de pacientes que tuvieron prescrito un carbapenem como terapia para su enfermedad, no muestran diferencia significativa. El porcentaje de pacientes con carbapenem indicado en la UCIP es alto, pues los pacientes ingresados en este tipo de unidades tienen un alto riesgo de adquirir infecciones, de manera que un 3% de los que permanecen más de 2 días sufren un episodio de sepsis nosocomial y 6,2% desarrollan neumonía,

microorganismos causales frecuentemente resistentes a antibióticos (Mejía y Silvestre, 2008; Díaz, 2011).

En el área de UCIP del Hospital Roosevelt solo se prescriben meropenem e imipenem, en base a los datos del tipo de carbapenem indicado a los pacientes (Tabla 2), siendo más frecuente el uso del meropenem. El mayor uso del meropenem puede deberse a que este no es significativamente biotransformado por las deshidropeptidasas renales como el imipenem y, por tanto, no requiere un inhibidor de las deshidropeptidasas renales como la cilastatina (Katzung, 2005), ya que ambos se excretan por vía renal y, si se

biotransforman, su concentración en la orina para su excreción es mínima (Giner y Canós, 1995). No obstante, existe poca información acerca del proceso de excreción renal en niños (Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, 2008). Existe abundante información y experiencia del uso de meropenem, el cual presenta menor riesgo de causar convulsiones por su menor afinidad por el receptor GABA A (Ayestarán, Molina, Oliver y Delgado, 2010).

La realización de pruebas de química sanguínea a pacientes antes de la prescripción de carbapenems son de gran importancia. Es necesario conocer la función hepática y renal del paciente para graduar la dosis del tratamiento, considerando que un efecto adverso común de los carbapenems es la disfunción hepática y renal. La FDA aprueba el uso del carbapenem imipenem-cilastatina para cualquier edad, aunque algunos estudios demuestran que el tratamiento no es recomendado para niños con disfunción renal, a menos que se ajuste su dosificación a un rango menor del indicado, esto debido a que la cilastatina tiende a acumularse más que el imipenem en pacientes con insuficiencia renal (Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, 2008). Las concentraciones excesivas de imipenem en pacientes con insuficiencia renal pueden ocasionar convulsiones (Katzung, 2005), aunque también el meropenem debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de epilepsia o episodios convulsivos. No obstante, el imipenem es el antibiótico que más tentación crea para uso indiscriminado (Gómez, 2011).

En definitiva, las pequeñas diferencias en la sensibilidad (*in vitro*), los efectos adversos y el perfil farmacocinético, junto al costo, son determinantes al comparar meropenem con imipenem/cilastatina. Aunque se requieren ensayos más completos para

obtener resultados terapéuticos concluyentes (Giner y Canós, 1995). La prescripción de carbapenems a pacientes sin exámenes de química sanguínea en la UCIP del Hospital Roosevelt es derivado del costo-beneficio que conllevaba la emergencia de la situación, mientras se estabilizaba al paciente, sin embargo no es recomendable realizarlo de tal manera.

Los exámenes de química sanguínea considerados en el estudio (Tabla 4) para determinar la alteración en el funcionamiento renal o hepático fueron los realizados al inicio del tratamiento (0 horas), a las 48 y 72 horas, y cuando se omitió. Las pruebas relacionadas con la función renal fueron la creatinina y BUN, y para la función hepática, la TOA, TGP, BT, y GGT. Las concentraciones de creatinina en las pruebas de química sanguínea en la UCIP (Tabla 4) se consideraron como de mal funcionamiento renal si se salían del rango de 0.4-1.4 mg/dl, establecido por el Hospital Roosevelt. Es de hacer notar que para interés de este estudio, las pruebas de creatinina se consideraron, solo si se fueron practicadas al inicio del tratamiento del carbapenem, estando el paciente ingresado en la UCIP.

Para evaluar el funcionamiento renal de los pacientes ha sido empleada la prueba de creatinina en la química sanguínea (Gómez, 2011), debido a que la disfunción renal incrementa sus niveles en sangre debido a la menor eliminación en orina, aunque los niveles llegan a variar de acuerdo a la talla y masa muscular de la persona (Landry y Bazari, 2011). La literatura indica que los valores normales son de 0.7 a 1.3 mg/dL para los hombres y de 0.6 a 1.1 mg/dL para las mujeres.

La prueba de BUN en sangre se realiza para evaluar la función renal, un resultado normal generalmente se encuentra entre 6 a 20 mg/dL, valor considerado en este



estudio, aunque pueden variar entre diferentes laboratorios y literaturas (Tabla 4). Los niveles superiores a lo normal pueden deberse a insuficiencia cardíaca congestiva, niveles excesivos de proteínas en el tubo digestivo, sangrado gastrointestinal, hipovolemia, ataque cardíaco, enfermedad renal (glomerulonefritis, pielonefritis y necrosis tubular aguda), insuficiencia renal, shock y obstrucción de las vías urinarias. Niveles inferiores pueden atribuirse a insuficiencia hepática, dieta baja en proteína, desnutrición y sobre hidratación. Se debe considerar que en pacientes que sufren enfermedades hepáticas el nivel de BUN puede ser bajo, incluso si los riñones tienen un funcionamiento normal (Clarkson, Friedewald, Eustace y Rabb, 2008).

Las transaminasas reflejan la integridad hepatocelular (Limdi y Hyde, 2003) y constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular. El rango de la concentración establecida por el Hospital Roosevelt para la prueba de TOA es de 0-38 U/L, valor que incluye lo reportado por la literatura de 0-35 U/L y que no varía significativamente del establecido en el Hospital Roosevelt (Tabla 4). La TOA está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, músculos esquelético y cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos. La TGP es una enzima citosólica que se encuentra en altas concentraciones en el hígado, siendo más específica para este órgano que la TOA. El rango de concentración establecido para la prueba de TGP en el Hospital Roosevelt es de 0-41 U/L (Tabla 4), concordante con el valor dado en la literatura de 0-45 UI/L (Limdi y Hyde, 2003).

El aumento de las transaminasas puede deberse a medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, sobredosis de paracetamol, antibióticos, estatinas, antiépilépticos, agentes antituberculosos, terapias

herbales o alternativas y abuso de drogas ilícitas), a hepatitis virales, enfermedades autoinmunes, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, insuficiencia cardíaca congestiva y hepatitis isquémica, deficiencia de ALFA-1 anti tripsina, enfermedad celíaca, patología endocrinológica (hipotiroidismo, enfermedad de Addison), enfermedad del músculo estriado y enfermedades del almacenamiento del glucógeno. La lesión hepatocelular y no necesariamente la muerte celular desencadenan la liberación de estas enzimas transaminasas en la circulación (Limdi y Hyde, 2003).

La bilirrubina refleja ciertas funciones en el hígado, como la excreción de aniones, la formación y flujo libre de bilis. Para los resultados de las pruebas de química sanguínea de BT evaluadas se consideró un rango normal de concentración de 0.1-1.0 mg/dl, establecida por el Hospital Roosevelt (Tabla 4), el que se encuentra dentro del reportado por la literatura, de 2-17  $\mu\text{mol/L}$  (Limdiy Hyde, 2003).

La concentración alta de bilirrubina (hiperbilirrubinemia conjugada), bilirrubina directa > 50% de la bilirrubina total, se manifiesta en los defectos hereditarios o adquiridos de la excreción hepática. Su incremento tiene significado pronóstico en la cirrosis biliar primaria e insuficiencia hepática aguda, sin embargo su aumento desproporcionado tiene un limitado valor diagnóstico (Limdi y Hyde, 2003).

Los resultados de GGT (Tabla 4) se consideraron normales al ubicarse dentro del rango de 11-49 U/L, concentración establecida en el Hospital Roosevelt. El valor máximo de este rango es superior al indicado en la literatura, en donde se reportan rangos normales entre 0 a 30 UI/L (Limdi y Hyde, 2003). La GGT es una transaminasa que se encuentra en los hepatocitos y células epiteliales biliares, al



ser medida en sangre evidencia la integridad hepatocelular. En presencia de otras alteraciones enzimáticas se ha observado que el incremento de la GGT apoya el origen hepatobiliar. Entre las causas de su aumento se cita la patología hepatobiliar, enfermedad pancreática, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, diabetes, infarto de miocardio y drogas como carbamazepina, fenitoína y barbitúricos. Su utilidad es limitada debido a la falta de especificidad, sin embargo a los pacientes con elevaciones aisladas de esta enzima se recomienda dar seguimiento periódico (Limdi y Hyde, 2003).

Las limitaciones de diversas pruebas bioquímicas, ha llevado a la búsqueda de estudios más sensibles y cuantitativos de la función hepática. Estas pruebas se realizan en centros de investigación especializados e incluyen aclaramiento de indocianina verde y de antipirina, prueba de aire espirado de <sup>14</sup>C-aminopirina y <sup>13</sup>C- cafeína y capacidad de eliminación de galactosa (Limdi y Hyde, 2003). Estos métodos son costosos y laboriosos, por lo que se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para comparar su efectividad con las pruebas bioquímicas tradicionales.

En base a la información recabada en este estudio, se determinó que la prescripción de un carbapenem a pacientes ingresados en la UCIP del Hospital Roosevelt se realizó de forma empírica, debido a que el hospital no cuenta con un protocolo donde se indique la dosis y frecuencia con que deba ser administrado de acuerdo a cada enfermedad (Tabla 5). Para pacientes con infección sistémica y función renal normal, la literatura consultada en protocolos de investigación indica 1 gramo por vía intravenosa (IV), cada ocho horas como dosis de carbapenems (Gómez, 2011). Otras fuentes señalan que, dependiendo de la susceptibilidad del organismo y el tipo de

infección a tratar, la dosis de imipenem promedio corresponde a 500 mg IV cada 6 horas, recomendándose en niños entre 15-25 mg/kg IV cada 6 horas. Para el meropenem la dosis de adultos corresponde a 0.5–1.0 gr IV cada 8 horas y en niños es entre 10-20 mg/Kg IV cada 8 horas (Sánchez, Sáenz, Pancorbo, Lanchipa y Zegarra, 2004; Katzung, 2005).

En meningitis, el meropenem debe usarse a dosis de 2 g cada 8 horas. Otra dosis recomendada en niños es de 10 a 40 mg/kg IV, cada 8 horas. Aunque se recomienda considerar excepciones como episodios febriles en pacientes neutropénicos, casos en los que debe aplicarse una dosis de 20 mg/kg cada 8 horas (Ayestarán, Molina, Oliver y Delgado, 2010). Es evidente que las dosis varían de acuerdo a factores como la edad, el peso y la función renal de cada paciente, por lo que a lo largo de distintos estudios clínicos se han ensayado diferentes regímenes de dosificación.

El amplio uso de carbapenems en el UCIP del Hospital Roosevelt, en donde el más usado es el meropenem, responde al objetivo de disponer de un antibiótico que controle los procesos infecciosos de aquellos patógenos agresivos y resistentes a la terapéutica antibiótica comúnmente utilizada en los hospitales. No obstante, se carece de un protocolo hospitalario para el tratamiento con este tipo de antibiótico. Se recomienda protocolizar las enfermedades en la que los carbapenems son de gran utilidad, incluyéndose un monitoreo de la química sanguínea, para evitar su uso irracional e indiscriminado en busca de resolver tempranamente y disminuir la estancia de los pacientes en el hospital.

## Agradecimientos

Se le agradece al Lic. Carlos Emilio Aldana Salguero de la empresa SERPA; al Lic.

Alfonso Fernández Córdoba Garín del Bufete Fernández & Fernández; al Sr. Rodolfo Gutiérrez Machado de la empresa Gutiérrez Machado Publicidad; y a los señores Mario Augusto Lemus Aldana y Sra. Dalila Marini Sanabria de Lemus de la empresa TECMIC por su apoyo económico para que se pudiera realizar esta investigación. También se le agradece por su apoyo y experiencia al Doctor Mario Augusto Melgar Toledo asesor de esta investigación, a la Dra. Iris Cazali, y a la Sra. Elvia Soto del Departamento de Nosocomiales del Hospital Roosevelt; al personal médico y de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital Roosevelt; al personal del Departamento de Archivo del Hospital Roosevelt, a la Licda. Anne Liere de Godoy revisora de esta investigación, y a la Licda. Lucrecia Martínez de Haase Coasesora de esta investigación.

## Referencias

- Europe Pubmed Central (2011). Performance Evaluation of VITEK 2 System in Meropenem Susceptibility Testing of Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. Turkey: Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, 45(3), 411-421. Recuperado de <http://www.europepmc/abstract/med/21935774>
- Ayestarán, X., Molina, A., Oliver, O., Delgado, F. (2010). *Revisión de Carbapenems. Informe para la Comisión de Infección Hospitalaria del Hospital Universitario Son Dureta*. Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.
- Clarkson, M., Friedewald, J., Eustace, J., Rabb, H. (2008). Acute kidney injury. In: Brenner BM, Brenner and Rector's (Ed), *The Kidney*. (8th ed. Philadelphia, Chap. 29). Nederland: Saunders Elsevier.
- Comité de Expertos en la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, (2008). *Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*. (29 September to 3 October 2008). Geneva, Switzerland.
- Curcio, D. y Alí, A. y Duarte, A. (2009). Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: an observational study. *Journal of Chemotherapy*. 21(5), 527-534.
- Díaz, R. (2011). Impacto de las infecciones nosocomiales y de la resistencia bacteriana en Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. 11(3), 1608. Recuperado de <http://remi.uninet.edu/2011/03/REMI1608.html>
- García, C. (2003). Resistencia bacteriana en Chile. *Revista chilena de infectología*, 20(1),11-23.
- Giner, S. y Canós, M. (1995). Meropenem: *Un nuevo carbapenem en el arsenal terapéutico*. Sección de Microbiología, Hospital Virgen de los Lirios. España. Ed. Técnica.
- Gómez, B. (2011). *Uso de Carbapenems en el Hospital Escuela "Dr. Antonio Lenin Fonseca" de junio a noviembre del 2010*. Nicaragua.
- Katzung, G. (2005). *Farmacología básica y clínica*. (9na. ed.), México: Ed. El Manual Moderno. 743-744, 764.
- Landry, D., Bazari, H. (2011). Approach to the patient with renal disease. In: Goldman L, Schafer AI, (Ed), *Cecil*

- Medicine*. (24th ed. Philadelphia, 116). Nederland: Saunders *Elsevier*.
- Limdi, J., Hyde, G. (2003). Evaluación de las Pruebas de Función Hepática Anormales. Evaluation of Abnormal Liver Function Tests Magazine. *Postgraduate Medical Journal*, 79,(932), 307-312.
- Martínez, J., Aguilar, J., Almela, M., Marco, F., Soriano, A., López, F., Balasso, V., Pozo L. & Mensa, J. (2006). Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *Oxford University Press*. Recuperado de <http://www.jac.oxfordjournals.org/content/58/5/1082>
- Mejía, C. y Silvestre, M. (2008). *Normas de Prevención y Control de Infecciones Asociadas a Cuidados de la Salud, Nosocomiales*. Guatemala: Comité de Infecciones Nosocomiales. Hospital Roosevelt.
- Sánchez, L., Sáenz, E., Pancorbo, J., Lanchipa, P., Zegarra, R. (2004). Antibióticos Sistémicos en Dermatología. Primera parte: Betalactámicos: Carbapenems, Aminoglucósidos, Macrolidos. Educación médica continúa. *Dermatología Peruana*, 14(1): 12-13. Recuperado de [http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v14\\_n1/contenido.htm](http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v14_n1/contenido.htm)