

# DESCRIPCIÓN DEL USO DE ERTAPENEM EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE ALTA COMPLEJIDAD EN MEDELLÍN, COLOMBIA

MARTA ELENA VALLEJO AGUDELO<sup>1</sup>, DIANA PAOLA CUESTA CASTRO<sup>2</sup>, ANDRÉS EDUARDO MARÍN CASTRO<sup>3</sup>, NATALIA CASTAÑO VILLEGAS<sup>4</sup>, ANDRÉS ACEVEDO<sup>5</sup>, LUZ ELENA FLÓREZ<sup>6</sup>

Recibido para publicación: 25-06-2018 - Versión corregida: 03-11-2018 - Aprobado para publicación: 08-11-2018

## Resumen

**Objetivo:** describir el uso de ertapenem y las características clínico-microbiológicas de los pacientes durante la admisión en centro de cuarto nivel de complejidad en Medellín, Colombia entre 2009 y 2012. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo en pacientes que recibieron ertapenem como terapia antibiótica. **Resultados:** 1390 historias clínicas revisadas, 835 cumplieron criterios de selección. Ertapenem se usó un 36,9% para manejo de infecciones urinarias y 28,1% en infección intraabdominal principalmente; en 84% se realizó cultivo microbiológico y en 80% se aisló algún germen, entre ellos 42,5% *E. coli*, 24,3% *K. pneumoniae* y 5,8% *P. mirabilis*. Las cepas Beta Lactamasa de Espectro Extendido de *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron 39,8% y 57% respectivamente. La susceptibilidad a ertapenem en *E. coli* fue de 96,6% y *K. pneumoniae* 94,4%. **Conclusiones:** ertapenem ofrece resultados clínicos favorables en el manejo de infecciones urinarias e intraabdominales. Es una alternativa para el manejo empírico de infecciones de origen comunitario y como terapia dirigida en infecciones hospitalarias.

**Palabras clave:** carbapenémicos, usos terapéuticos, infección, hospitalización.

---

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 18 N° 2, Julio-Diciembre 2018, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Vallejo Agudelo M.E., Cuesta Castro D.P., Marín Castro A.E., Castaño Villegas N., Acevedo A., Flórez L.E.

- 1 Médico y cirujano, Especialista en Cirugía General, Magister en Epidemiología. Hospital General de Medellín, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Teléfono: 3173640195. Correo electrónico: vallejomarta@yahoo.com. Autor para correspondencia.
- 2 Médico y cirujano, PhD Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Teléfono: 3183640195. Correo electrónico: dpcuesta@hotmail.com
- 3 Médico general, Residente Cirugía General. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia. Teléfono: 3146155679. Correo electrónico: andrese9@hotmail.com. Correspondencia.
- 4 Médico general. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia, Teléfono: 3137191729. Correo electrónico: nataliacvillegas@gmail.com
- 5 Médico Especialista en Cirugía General. Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia. Correo electrónico: andresacevedo20@gmail.com
- 6 Médico Especialista en Cirugía General. Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia. Teléfono: 3182062030. Correo electrónico: efllorez@une.net.co

Vallejo-Agudelo ME, Cuesta-Castro DP, Marín-Castro AE, Castaño-Villegas N, Acevedo A, Flórez LE. Descripción del uso de ertapenem en un hospital público de alta complejidad en Medellín, Colombia. Arch Med (Manizales) 2018; 18(2):394-3. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.18.2.2655.2018>.

## Description of the use of ertapenem in a high complexity public hospital in Medellin, Colombia

### Summary

**Objective:** to describe the use of ertapenem along with the clinical and microbiological characteristics of patients during their admission to a fourth-level health care facility in Medellin, Colombia between 2009 and 2012. **Materials and Methods:** a descriptive retrospective study on patients that were given antibiotic therapy with ertapenem. **Results:** 1390 clinical charts were reviewed, selecting 835 according to selection criteria. Ertapenem was prescribed in 36,9% for urinary tract infections and 28,1% for intraabdominal infections; 60% of the patients were located on general wards at the time of treatment with ertapenem. Microbiological cultures were performed for 84% of patients and 80% of those were positive, with 42,5% *E. coli*, 24,3% *K. pneumoniae* and 5,8% *P. mirabilis*. Extended spectrum betalactamases were found in 39,8% of the *E. coli* and 57% *K. pneumoniae* strains. Susceptibility of *E. coli* strains to ertapenem was 96,6% and 94,4% for *K. pneumoniae*. **Conclusions:** ertapenem offers favorable results when used for the treatment of urinary tract and intraabdominal infections. It is an alternative for empirical management of infections acquired outside the hospital setting, and as directed therapy in hospital infections.

**Keywords:** carbapenems, therapeutic uses, infection, hospitalization.

### Introducción

El uso de antibióticos de amplio espectro de forma empírica se utiliza en la práctica clínica para el manejo de infecciones bacterianas graves, como la bacteriemia, la sepsis y la neumonía, originadas en la comunidad o en centros de atención médica, las cuales se asocian con altas tasas de mortalidad si no se tratan de manera rápida y eficaz. Sin embargo, el uso de antibióticos de amplio espectro puede inducir la aparición de cepas multirresistentes, por ello es necesario optimizar la elección y la duración de la terapia antimicrobiana empírica y adaptar la terapia

dirigida según el perfil de susceptibilidad de los aislamientos y así reducir la expresión de mecanismos de resistencia [1].

Los carbapenémicos son un grupo de antibióticos con amplio espectro de acción, que se han usado para combatir infecciones graves, por microorganismos multirresistentes o no, cuya efectividad se ha mantenido, con algunas excepciones, en la mayoría de los patógenos relacionados con infección severa [2]. Han demostrado tener un espectro más amplio contra bacterias en comparación con las penicilinas, cefalosporinas y betalactámicos con inhibidor de betalactamasas disponibles [3].

Ertapenem es un antibiótico carbapenémico de primera generación, activo frente a la mayoría de patógenos Gram negativos, incluyendo las enterobacterias, grampositivos, incluyendo al *S. aureus* meticilino sensible (SAMS), y anaerobios. Sin embargo, no es activo frente a patógenos como la *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus spp*, comunes en las infecciones asociadas a la atención de la salud [4,5].

Al tener un cubrimiento más estrecho, ertapenem ejerce menor presión selectiva para cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*; con un perfil de seguridad y eficacia, similar a los de su grupo, lo que lo convierte en una opción para tratamiento empírico en infecciones complicadas de origen intraabdominal, genitourinario, de piel y tejidos blandos, neumonía adquirida en la comunidad y en infecciones hospitalarias donde están involucrados gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y AmpC, dos de los más frecuentes mecanismos de resistencia antibacteriana, como tratamiento dirigido. Esta también indicado para terapia de de escalamiento en pacientes con infecciones bacterianas admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y como antibiótico profiláctico en pacientes con indicación de cirugías de colón y cirugía mayor del tracto intestinal por cáncer [2-4,6].

Además, presenta otras ventajas sobre diferentes moléculas de su familia, como una vida media más prolongada, que permite dosificaciones de una vez al día, posibilidad de aplicación intravenosa o en inyección intramuscular, lo que lo hace ideal para pacientes que se benefician de un alta temprana para manejo ambulatorio, mejor perfil de tolerancia, en especial en pacientes ancianos polimedicados, la posibilidad de administrarlo en pacientes con insuficiencia renal, con tasas de filtración glomerular  $\geq 30$  ml/min [2-4,7].

A pesar de sus beneficios, su uso empírico en pacientes con infecciones adquiridas en la UCI es limitado debido a su menor espectro

antibiótico, que podría ser fatal en pacientes gravemente enfermos [8].

Existe gran cantidad de literatura que describe el uso y efectividad del ertapenem a nivel mundial, sin embargo, en Colombia existe limitada información con relación al modo de uso de este antibiótico. El objetivo de la presente investigación fue describir el uso de ertapenem y las características clínico-microbiológicas de los pacientes que recibieron el antibiótico durante la admisión en centro de alto nivel de complejidad en Medellín (Colombia) en un periodo de cuatro años.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes admitidos entre junio de 2009 y diciembre de 2012 en un hospital público de alto nivel de complejidad en Medellín, Colombia. La institución es un hospital universitario que cuenta con 442 camas de hospitalización, cuatro unidades polivalentes que ofrecen cuidado intensivo (UCI) de adultos, neonatal y pediátrico y dos de cuidados especiales (UCE) adultos y neonatales.

Se incluyeron todos los pacientes con edad mínima de 14 años y de ambos sexos que recibieron al menos una dosis del antibiótico en el periodo de estudio. Se excluyeron los pacientes que ingresaron al hospital remitidos desde otra institución en la que hubieran recibido terapia antibiótica previa, los que recibieron ertapenem de manera ambulatoria o como profilaxis preoperatoria, y aquellos que tuvieron alta voluntaria durante el manejo de su enfermedad actual.

A partir de la información obtenida en el servicio de farmacia del hospital se identificaron todos los eventos clínicos de pacientes que recibieron ertapenem. Tres investigadores, revisaron las historias clínicas en un periodo de dos años para valorar los criterios de elegibilidad de los pacientes y registrar la información clínica y microbiológica de interés en un formato único

desarrollado para este fin. Las características sociodemográficas de los pacientes, estado clínico inicial y final (código diagnóstico CIE-10, manejo quirúrgico, estado al alta), resultados del primer cultivo microbiológico, incluyendo el antibiograma y características específicas del uso de ertapenem (dosificación, vía de administración, efectos adversos); fueron evaluados.

Como estrategia de control de sesgos se recurrió a fuentes diferentes a la historia clínica médica para completar y verificar los datos con los registros microbiológicos del laboratorio clínico del hospital, consulta a los registros de enfermería, nutrición y administrativos, así como la aplicación de una estrategia de validación de campos durante la digitación de los datos. Adicionalmente, se aplicó una estandarización de los investigadores que participaron en la recolección de la información, se realizó una prueba piloto, se evaluó el instrumento de recolección y para entrenamiento en el sistema electrónico de la historia clínica de la institución para la obtención de los datos. Un cuarto investigador verificó de forma independiente las inconsistencias o ausencias de datos identificadas durante el análisis exploratorio realizado con esa finalidad.

### Análisis estadístico

Los datos se registraron en una base de datos en Excel y fueron analizados en el software IBM SPSS statistics 22 (IBM Corp). A las variables medidas en escala numérica se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar su distribución normal, según lo cual se presentó la información en términos de medianas y rangos intercuartílicos (RIQ, percentil 25-75) o medias y desviación estándar y, para las variables medidas en escala nominal se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

### Consideraciones éticas

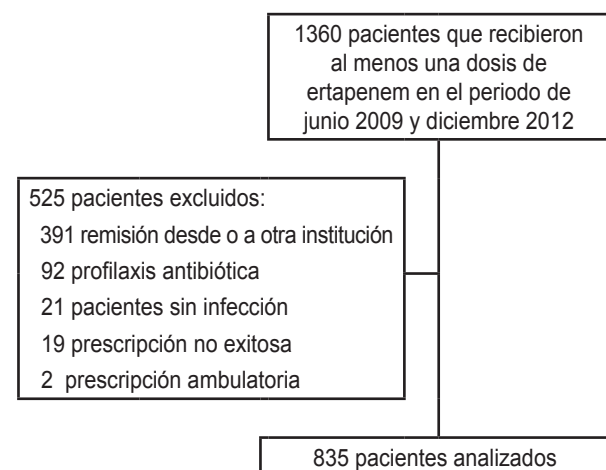
Los investigadores no asignaron exposiciones biológicas, psicológicas y protegieron la privacidad de los pacientes incluidos en el es-

tudio, manteniendo el anonimato y estricta reserva de los datos registrados en el formato de recolección, garantizando la confidencialidad de la información. Sólo se registró en el formulario la información de la historia clínica, reacciones adversas a medicamentos e informes microbiológicos relevantes para los objetivos de la investigación; no se incluyó la información del médico tratante.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana y del Hospital General de Medellín.

## Resultados

Se revisaron 1360 historias clínicas de pacientes que recibieron al menos una dosis de ertapenem durante la admisión en la institución entre junio de 2009 a diciembre de 2012; se excluyeron 525 pacientes y 835 fueron incluidos en el estudio. Figura 1.



**Figura 1.** *Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio.*

Fuente: elaboración propia

La mediana de edad de los participantes fue 57 años RIQ (36-73), 2,4% de los pacientes fueron menores de 18 años. Tanto el índice de masa corporal (IMC) como el score Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II) en las primeras 24 horas de la



infección se encontraron parcialmente registrados en la historia clínica, 36,5% y 26,2% respectivamente. El diagnóstico más frecuente que motivó el uso de ertapenem fueron las infecciones urinarias de sitio no especificado en 36,9, seguido de infección intraabdominal 28,1% con predominio de trastornos de vesícula y vía biliar, infección de sitio quirúrgico entre otros. La prescripción se realizó en un 59,0% en el servicio de hospitalización y la mediana de duración de la terapia antibiótica fue 4 días (RIQ 1-7). Otras características demográficas y clínicas de la población se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron ertapenem para manejo de infección en Hospital General de Medellín, 2009-2012.**

Características	N=835 n (%)
<b>Sociodemográficas</b>	
Sexo femenino	427 (51,0)
Edad, años - mediana (P25-P75)	57 (36-73)
<b>Clínicas</b>	
Índice de masa corporal - media (desviación estándar) n=305	24 (5)
APACHE II - mediana (P25-P75) n=219	13 (8-18)
<b>Diagnóstico que motivó el uso de ertapenem</b>	
Enfermedades del tracto genito-urinario	
Infección urinaria de sitio no especificado	325 (39,1)
Infección intraabdominal	308 (36,9)
Vesícula y vías biliares	235 (28,1)
Peritonitis aguda	52 (6,2)
Apendicitis con peritonitis generalizada	39 (4,7)
Apendicitis	32 (3,8)
Pancreatitis	19 (2,3)
Infección consecutiva a procedimiento	14 (1,7)
Septicemia no especificada	75 (8,9)
Enfermedades del tracto respiratorio	
Neumonía bacteriana	63 (7,5)
Piel y tejidos blandos	48 (5,7)
Otros	33 (3,9)
Piel y tejidos blandos	27 (3,2)
Otros	84 (10,1)
Tratamiento quirúrgico actual	441 (52,8)
Número de intervenciones quirúrgicas en el proceso infeccioso actual	
1	263 (59,6)
2-3	108 (24,5)
4 o más	70 (15,9)
Pacientes a los que se les realizó hemocultivo	399 (47,8)
Infección primaria con bacteriemia, N=399	84 (21,1)
Infección asociada a la atención de la salud	434 (52,0)

Características	N=835 n (%)
Servicio de admisión donde se prescribió ertapenem	
Hospitalización	493 (59,0)
Urgencias	175 (21,0)
UCI/UCE	167 (20,0)
Estancia hospitalaria, días - mediana (P25-P75)	16 (8-32)
Ingreso a UCI/UCE	293 (35,3)
Estancia en UCI/UCE, días - mediana (P25-P75)	10 (4-24)
Duración terapia antibiótica, días - mediana (P25-P75)	4 (1-7)

Fuente: elaboración propia

Se realizó cultivo microbiológico en 84% de los pacientes y entre ellos, 85,6% fue previo al inicio de ertapenem con al menos un germen aislado en 70,9%. Mientras que en 47,8% se realizó hemocultivo y se observó bacteriemia en 21,1%. Los gérmenes Gram negativos fueron los más frecuentes en los aislamientos obtenidos, 42,5% *E. coli* y con presencia de BLEE en 39,8% (84/211). Entre tanto, en los aislamientos Gram positivos *E. faecalis* y *S. aureus* fueron los más frecuentes. Solo ocho aislamientos correspondieron a hongos, principalmente *Candida spp.* Tabla 2.

**Tabla 2. Características microbiológicas de los aislamientos microbiológicos de pacientes que recibieron ertapenem durante la admisión hospitalaria**

Característica	n /N (%)
Pacientes con cultivo microbiológico	701/835 (84,0)
Pacientes con cultivo microbiológico previo al inicio de ertapenem	600/701 (85,6)
Al menos un germen aislado	497/701 (70,9)
<b>Gram-negativos</b>	
<i>E. coli</i>	211 (42,5)
<i>E. coli</i> BLEE	84/211 (39,8)
<i>K. pneumoniae</i>	121 (24,3)
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	69/121 (57,0)
<i>P. mirabilis</i>	29 (5,8)
<i>E. cloacae</i>	30 (6,0)
<i>P. aeruginosa</i>	22 (4,4)
<i>M. morgani</i>	20 (4,0)
Otros	55 (11,1)

Característica	n /N (%)
Gram-positivos	
E. faecalis	31 (6,2)
S. aureus	24 (4,8)
S. viridans, alpha-hem	6 (1,2)
E. faecium	6 (1,2)
Otros	9 (1,8)
Hongos	8 (1,6)

Fuente: elaboración propia

La susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *E. coli* evaluada para amikacina fue 99,5%, ertapenem 96,6%, 87,1% aztreonam, 69,1% gentamicina. Se observó una menor susceptibilidad en ampicilina/sulbactam 33,5%, ciprofloxacina 44,9%. En cepas *E. coli* BLEE positiva la susceptibilidad para ertapenem fue 93,1%. La susceptibilidad en cepas *K. pneumoniae* fue mayor para amikacina 96,4%, ertapenem 94,4%, ciprofloxacina 70,4% mientras que para ampicilina/sulbactam fue 40,4%. En cepas *K. pneumoniae* BLEE positivas la susceptibilidad a ertapenem fue 98,4%. Tabla 3.

En las bacterias Gram-positivos que con mayor frecuencia fueron aisladas, la susceptibilidad a ampicilina para *E. faecalis* fue 96,4% y la de oxacilina para *S. aureus* y 55,6%. Tabla 4.

El ertapenem se usó como terapia empírica en 68,9% (575/835) de los casos y en 1,7% se indicó la necesidad de modificar la terapia empírica posterior a resultados de cultivos microbiológicos. El uso empírico de ertapenem fue diferente según el servicio, con predominio de esta forma de uso en urgencias en 91,5% (161/176), 67,8% (332/480) hospitalización y 48,8% (82/168) en UCI/UCE. En contraste, la terapia dirigida y de de-escalamiento fueron más frecuentes en pacientes admitidos en UCI/ UCE, 26,2% y 22,6% respectivamente, frente a 22,0% y 6,5% en hospitalización y 5,7% y 0,6% en urgencias. Como terapia dirigida se prescribió ertapenem en 19,4% (162/835) y de-escalamiento en 8,5%.

La valoración del cubrimiento apropiado de la terapia empírica fue posible en 231 pacientes a quienes se les hizo cultivo y tuvieron aislamiento. El uso empírico de ertapenem fue apropiado según la sensibilidad de gérmenes aislados en 79,2% (183/231).

Un 96,4% (804/835) de los pacientes recibieron manejo definitivo de la enfermedad con algún antibiótico, dentro de éstos, 623 (77,5%) tratamientos definitivos se hicieron con ertapenem.

El 99,8% de los pacientes (832/835) no presentaron ningún efecto adverso. En dos pacientes se observó en la historia clínica el reporte de diarrea y urticaria posterior a la administración de ertapenem.

La respuesta clínica de los pacientes al manejo antibiótico fue completa en 81% (676/835) de los casos, parcial en 1,4% (160/835) y falla terapéutica en 3,5% (29/835); no fue posible determinar la respuesta al tratamiento en 14,1% (118/835) de las historias clínicas revisadas.

Un 80,1% (669/835) pacientes se encontraban vivos al momento del alta hospitalaria y 19,2% (160/835) murieron durante la hospitalización. De éstos, el 43,8% (70/160) la mortalidad fue atribuida a la falla en el manejo antimicrobiano de la infección.

## Discusión

Desde su introducción en los últimos años de la década de los 80, los carbapenémicos, moléculas que hacen parte de la familia de los antibióticos betalactámicos, antibióticos de amplio espectro de acción antimicrobiana, han sido utilizadas para combatir infecciones graves, por microorganismos multirresistentes o no, cuya efectividad se ha mantenido, con algunas excepciones, en la mayoría de los patógenos relacionados con infección severa.

Se ha descrito ampliamente el uso de ertapenem en los escenarios de infecciones adquiridas en la comunidad, cómo neumonía

**Tabla 3. Susceptibilidad antimicrobiana (%S) de bacterias Gram-negativas aisladas en pacientes que recibieron ertapenem durante el manejo de la infección en un hospital de cuarto nivel de complejidad de Medellín, 2009-2012.**

Germen	n	AMK	CIP	GEN	ETP	SAM	FEP	ATM	NIT	SXT	IPM	AMP	MER	CAZ	FOX	CTX	CEP	CRO	TGC	TZP	NAL	DOR	CSL	STR	COL
E. coli	211	194/195 (99.5)	85/189 (44.9)	130/188 (69.1)	169/175 (96.6)	52/155 (33.5)	115/146 (78.7)	101/116 (87.1)	42/66 (63.6)	26/62 (41.9)	52/55 (94.5)	11/49 (22.5)	39/42 (92.8)	27/37 (72.9)	20/23 (86.9)	11/21 (52.4)	7/20 (35.0)	14/16 (87.5)	15/15 (100)	11/13 (84.6)	6/10 (60.0)	8/9 (88.8)	1/1 (100)	-	-
E. coli	127	118/118 (100)	82/113 (71.8)	99/116 (86.2)	101/102 (98.9)	48/100 (48.0)	108/109 (99.1)	98/99 (98.9)	71/4 (71.4)	50/0 (50.0)	97/4 (33.3)	11/33 (33.3)	28/29 (96.6)	26/27 (96.1)	15/17 (88.2)	10/11 (90.0)	6/12 (50.0)	14/15 (92.9)	14/14 (100)	9/9 (100)	5/6 (83.3)	7/7 (100)	1/1 (100)	-	-
BLEE-																									
E. coli	84	76/77 (90.5)	13/76 (16.3)	31/72 (43.2)	68/73 (93.1)	4/55 (7.3)	7/37 (18.9)	3/17 (17.6)	17/30 (56.7)	4/18 (22.2)	14/15 (93.3)	0/16 (0.0)	11/13 (84.6)	11/10 (110)	5/8 (62.5)	1/10 (10.0)	1/8 (12.5)	0/1 (0.0)	1/1 (100)	2/4 (50.0)	1/4 (25.0)	1/2 (50.0)	-	-	-
BLEE +																									
K. pneumoniae	121	107/113 (95.4)	76/108 (70.4)	69/112 (61.6)	102/108 (94.4)	40/99 (40.4)	43/72 (59.7)	32/48 (67.7)	6/21 (28.6)	8/18 (44.4)	32/34 (94.1)	2/21 (9.5)	23/24 (95.8)	10/21 (47.6)	10/10 (100)	3/9 (33.3)	5/6 (83.3)	6/10 (60.0)	12/13 (92.3)	16/24 (66.7)	1/1 (100)	4/4 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	3/4 (75.0)
K. pneumoniae	52	47/49 (90.4)	36/46 (78.3)	40/50 (80.0)	42/47 (89.4)	29/45 (64.4)	37/48 (77.1)	29/30 (96.7)	4/8 (50.0)	8/14 (57.1)	16/18 (88.9)	2/14 (14.3)	11/12 (91.7)	9/12 (75.0)	6/6 (100)	2/2 (100)	4/4 (100)	6/8 (75.0)	8/9 (88.9)	10/11 (90.9)	-	1/1 (100)	-	1/1 (100)	2/3 (66.6)
BLEE +																									
K. pneumoniae	69	60/64 (87.0)	40/62 (64.5)	29/62 (46.8)	60/61 (98.4)	11/54 (20.4)	6/24 (25.0)	3/18 (16.7)	2/13 (15.4)	0/4 (0.0)	16/16 (100)	0/0 (0.0)	12/12 (100)	1/9 (11.1)	4/4 (100)	1/7 (14.3)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	4/4 (100)	6/13 (46.2)	1/1 (100)	3/3 (100)	-	-	1/1 (100)
BLEE -																									
P. mirabilis	29	5/5 (100)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	6/6 (100)	2/4 (50.0)	3/3 (100)	0/1 (0.0)	-	2/2 (100)	-	2/3 (66.6)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	2/2 (100)	1/1 (100)	-	-	1/1 (100)	-	-	-	-

n: total de aislamientos; %S: porcentaje de cepas susceptibles; BLEE: beta lactamasas de espectro extendido; AMK: amikacina; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; ETP: ertapenem; SAM: ampicilina/sulbactam; FEP: cefepima; ATM: aztreonam; NIT: nitrofurantoina; SXT: Trimetoprima-sulfametoxazol; IPM: imipenem; AMP: ampicilina; MER: meropenem; CAZ: ceftazidima; FOX: cefoxitina; CTX: cefotaxima; CEP: cefalotina; CRO: ceftriaxona; TGC: tigeciclina; TZP: piperacilina/tazobactam; NAL: ácido nalidixico; DOR: doripenem; CSL: cefoperazona/sulbactam; STR: estreptomycin; COL: colistina.

Fuente: elaboración propia

**Tabla 4. Susceptibilidad antimicrobiana (%S) de bacterias Gram-positivas aisladas en pacientes que recibieron ertapenem durante el manejo de la infección en un hospital de cuarto nivel de complejidad de Medellín, 2009-2012.**

Germen	n	AMP	CLI	ERI	LNZ	OXA	RIF	SXT	VAN	CIP	GEN	NIT	LVX	TCY	SAM	STR	AMK	QDA	MNO	TGC	FEP	TEC	ETP	ATM	MFX
E. faecalis	31	27/28 (96.4)	0/1 (0.0)	8/18 (44.4)	19/20 (95.0)	-	-	1/17 (5.9)	20/20 (100)	16/19 (84.2)	16/19 (84.2)	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)	3/8 (37.5)	4/4 (100)	1/3 (33.3)	2/2 (100)	0/2 (0.0)	1/2 (50.0)	0/2 (0.0)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	1/1 (100)	-
S. aureus	24	-	18/19 (94.7)	13/18 (72.2)	7/7 (100)	10/18 (55.6)	17/17 (100)	17/17 (100)	7/7 (100)	1/4 (25.0)	6/6 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0.0)	-	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	-	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	-	1/1 (100)

n: total de aislamientos; %S: porcentaje de cepas susceptibles; BLEE: beta lactamasas de espectro extendido; AMP: ampicilina; CLI: clindamicina; ERI: eritromicina; LNZ: linezolid; OXA: oxacilina; RIF: rifampicina; SXT: Trimetoprima-sulfametoxazol; VAN: vancomicina; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; NIT: nitrofurantoina; LVX: levofloxacina; TCY: tetraciclina; SAM: ampicilina/sulbactam; STR: estreptomycin; AMK: amikacina; QDA: quinupristina MNO: minociclina; TGC: tigeciclina; FEP: cefepima; TEC: teicoplanina; ETP: ertapenem; ATM: aztreonam; MFX: moxifloxacina.

Fuente: elaboración propia

e infecciones urinarias, leves a moderadas, en un paciente que no se encuentre gravemente enfermo [3]. Sin embargo, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) entre 2001 y 2002 el uso de ertapenem para infecciones intraabdominales complicadas, infección urinaria alta y baja complicadas, incluyendo pielonefritis, manejo de patologías ginecológicas y pélvicas agudas, incluyendo endometritis posparto, aborto séptico, infecciones ginecológicas post-quirúrgicas, de moderadas a graves, infecciones complicadas de tejidos blandos, incluyendo el pie diabético, y como profilaxis en cirugía por cáncer colorrectal (sólo la FDA aprobó este último) [4,5,9].

En esta investigación se evidenció que el uso de ertapenem en los pacientes admitidos en la institución de alta complejidad es acorde con las indicaciones internacionales de la aprobación comercial [4]. La infección del tracto urinario (36,9%), seguido por infección intraabdominal (28,3%), principalmente peritonitis, apendicitis, patología de vías biliares e infecciones de piel y tejidos blandos (8,9%), incluso con infecciones del sitio operatorio, fueron los diagnósticos por los que se ordenó terapia hospitalaria con el antibiótico.

A su vez, los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *E. coli* (42,5%), *K. pneumoniae* (24,3%) y *P. mirabilis* (5,8%), patógenos que frecuentemente se encuentran como etiología de la mayoría de las infecciones urinarias y del tracto gastrointestinal. Es llamativa la frecuencia de *E. fecalis*, que parecerían haber sido manejados con ertapenem (6,2%), ya que éste antibiótico no tiene actividad para este microorganismo [5]. Este hallazgo puede deberse a que los pacientes podían recibir más de un antibiótico de amplio espectro al mismo tiempo, y podían presentar más de un aislamiento al cultivo microbiológico en el episodio actual, por lo que no necesariamente se utilizó el ertapenem en el manejo de la infección por enterococos.

La resistencia a ertapenem observada en algunas enterobacterias, principalmente *K. pneumoniae* ha sido descrita en la literatura, es posible que se deba a el uso previo de carbapenémicos en los pacientes, sin embargo, debido al enfoque descriptivo del estudio, el alcance a la identificación de factores asociados a resistencia es limitado [10,11].

Con 1 gr/día de ertapenem, se logra una concentración de más de 4 mg/dl en la mayoría de sus tejidos blanco (piel, orina, sangre), independiente de su unión a proteínas (> 95%), con una vida media de 4,9 horas, lo que permite una dosificación menos frecuente, en comparación con el meropenem e imipenem, que se administran cada 6-8 horas únicamente por vía intravenosa. El ertapenem, además de administrarse por vía intravenosa, ofrece la opción de administrarse en inyección intramuscular, por lo que es apto para manejo ambulatorio [2-6]. La dosis utilizada en el estudio fue 1 gr/día en la totalidad de los casos.

Los efectos adversos asociados al uso de ertapenem más frecuentes comunicados durante la terapia y tras un seguimiento de 14 días después de cesar el tratamiento fueron diarrea (4,8%), complicación en la vena utilizada para la perfusión (4,5%) y náuseas (2,8%) [4]; otros descritos son cefalea, vaginitis, elevación de enzimas hepáticas y neutrófilos, disminución de plaquetas [4,5]. En nuestro estudio la incidencia de efectos adversos fue muy baja, solo en dos (0,2%) de los pacientes adultos se identificó el reporte en la historia clínica, episodios que correspondieron a un cuadro diarreico y otro de rash cutáneo.

Diversos ensayos clínicos han demostrado la no inferioridad de ertapenem en el resultado clínico y microbiológico en la terapia de las patologías en las que está indicado e incluso, han mostrado superioridad frente a los manejos tradicionales como ampicilina-sulbactam, ceftriaxona y piperacilina-tazobactam en pacientes con infecciones intraabdominales y del tracto genitourinario [12-18]. Esta superioridad se ex-



presa en términos del porcentaje de pacientes tratados exitosamente, respuesta microbiológica favorable, curación, el perfil de seguridad, la costoefectividad y la menor inducción de resistencia en los microorganismos susceptibles a desarrollarla y también de resistencia cruzada con otros betalactámicos y carbapenémicos [19].

De cualquier forma, se describe su escaso impacto en las infecciones causadas por bacilos Gram negativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) y su nula acción bactericida frente a *Enterococcus spp* [2-4], por lo que no se recomienda como manejo empírico en pacientes críticos que pudieran estar infectados con estos gérmenes (neumonía asociada al ventilador, infecciones adquiridas durante la estancia), en tal caso es ideal contar con resultados de cultivos microbiológicos antes de iniciar terapia con ertapenem. Los hallazgos de este estudio mostraron como la terapia empírica fue la forma más común de inicio del manejo con ertapenem (69,3%), predominando este inicio de terapia en el servicio de urgencias (91,5%), con un 18,9% (109/599) de muestras para cultivo microbiológico tomadas previamente. En los servicios de cuidados intensivos y/o especiales el total de tratamientos con ertapenem que se iniciaron de manera empírica fue de 48,8%, con toma previa de cultivos en 81,5% (137/168). Vale la pena resaltar la frecuencia de *P. aeruginosa* en los aislamientos correspondiente a 4,4% (22/497) y específicamente en 3,3% (5/150) de los aislamientos en UCI/UCE). Este caso, los autores consideran que la terapia empírica con ertapenem no fue adecuada y amerita una recomendación en contra del inicio de la terapia con este antibiótico sin resultados microbiológicos confiables previos en los pacientes gravemente enfermos, que adquirieron un proceso infeccioso en la UCI/UCE y/o se encuentran conectados a ventilación mecánica.

Con relación al desenlace clínico de los pacientes tratados con ertapenem, el estudio mostró respuesta total al manejo antibiótico en un 81%, sin embargo, no fue posible determi-

nar el éxito o fracaso de la terapia en 14,8% de las historias clínicas revisadas debido a condiciones como falta de datos en relación a la evolución del paciente que no pudieron ser recuperados o registros que permitieran a los investigadores que recolectaron la información (todos ellos médicos, en su formación básica) determinar este aspecto, basados en su criterio clínico. Es importante que los profesionales de salud mejoren el registro en las historias clínicas de eventos relacionados con el manejo antibiótico del paciente y su evolución, especialmente cuando la infección no es el motivo principal de hospitalización del paciente.

A pesar de las estrategias implementadas por los investigadores para minimizar la falta de datos en los formatos de recolección, en algunas variables de interés para el estudio no se logró recuperar la información faltante y se consideró como una limitación. En el mismo sentido, se evidenció la ausencia de cultivo microbiológico en 16% de los pacientes, esta forma de práctica clínica impide evaluar si el cubrimiento microbiológico con ertapenem fue adecuado. Otra limitación del estudio es que el seguimiento de los pacientes fue hasta el alta hospitalaria, no se evaluaron readmisiones por infección en los sujetos de estudio.

Ertapenem es un antibiótico seguro y ofrece resultados clínicos favorables en el manejo de infecciones urinarias e intraabdominales adquiridas en la comunidad. Es necesario fortalecer en la práctica clínica acciones sobre el uso responsable de antibióticos, la toma de muestras para evaluar aislamientos microbiológicos previos al inicio de la terapia antimicrobiana que permitan tomar decisiones de de-escalamiento a terapias de uso dirigido como el ertapenem de acuerdo con el aislamiento obtenido y su perfil de susceptibilidad.

#### Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la Universidad Pontificia Bolivariana y al Hospital General de Medellín por el apoyo en la ejecución del estudio.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés para la ejecución y publicación de este estudio.

**Fuentes de financiación:** Universidad Pontificia Bolivariana y Hospital General de Medellín, Colombia. Colciencias a través del apoyo de joven investigador en la convocatoria 645 – 2014.

## Literatura citada

- Kollef MH. **Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front.** *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 1):S3-13. DOI: 10.1086/590061.
- Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bono-mo RA. **Carbapenems: past, present, and future.** *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(11):4943-60. DOI: 10.1128 / AAC.00296-11
- El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. **Recent updates of carbapenem antibiotics.** *Eur J Med Chem* 2017; 131:185-195. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.03.022.
- Gobernado M, Acuña C. **Ertapenem.** *Rev Esp Quimioter* 2007; 20(3):277-99.
- Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. **Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice.** *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(2):237-56. DOI:10.1517/14656566.8.2.237
- Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. **Betalactams in clinical practice.** *Rev Esp Quimioter* 2015; 28(1):1-9.
- Cisterna R. **Desarrollo de carbapenémicos** [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Quimioterapia [citada febrero 9 de 2016]. Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/18/suppl1/23>.
- Corona A, Singer M. **An epistemological dilemma: is ertapenem adequate to treat severe infections in critically ill patients?** *Minerva Anestesiol* 2011; 77(11):1027-9
- Comisión de Farmacia y Terapéutica. **informe técnico de evaluación ertapenem.** Murcia: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; 2008.
- Hamouda A, Findlay J, Amyes SG. **Carbapenems: do they have a future?** *J Med Microbiol* 2011; 60(Pt 9):1229-30. DOI: 10.1099/jmm.0.031013-0.
- Maldonado N, Castro B, Berrio I, Manjarrés M, Robledo C, Robledo J. **Ertapenem resistance in 2 tertiary-care hospitals: Microbiology, epidemiology, and risk factors.** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35(8):511-515. DOI: 0.1016/j.eimc.2015.11.009.
- Xu ZR, Ran XW, Xian Y, Yan XD, Yuan GY, Mu SM, et al. **Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial.** *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(6):1688-96. DOI: 10.1093/jac/dkw004.
- Namias N, Solomkin JS, Jensen EH, Tomassini JE, Abramson MA. **Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults.** *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8(1):15-28. DOI: 10.1089/sur.2006.030.
- Yakovlev SV, Stratchounski LS, Woods GL, Adeyi B, McCarroll KA, Ginanni JA, et al. **Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(10):633-41.
- Catena F, Vallicelli C, Ansaloni L, Sartelli M, Di Saverio S, Schiavina R, et al. **T.E.A. Study: three-day ertapenem versus three-day Ampicillin-Sulbactam.** *BMC Gastroenterol* 2013; 13:76. doi: 10.1186/1471-230X-13-76.
- Falagas ME, Peppas G, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Matthaiou DK. **Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections.** *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10):919-31. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03642.x.
- Park DW, Peck KR, Chung MH, Lee JS, Park YS, Kim HY, et al. **Comparison of ertapenem and ceftriaxone therapy for acute pyelonephritis and other complicated urinary tract infections in Korean adults: a randomized, double-blind, multicenter trial.** *J Korean Med Sci* 2012; 27(5):476-83. DOI:10.3346/jkms.2012.27.5.476.
- An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Chen ML, Liu P, et al. **Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for the treatment of complicated infections: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *BMC Infect Dis* 2009; 9:193. DOI: 10.1186/1471-2334-9-193.
- Redondo E, Nocea G. **Análisis coste-efectividad de ertapenem (Invanz®) en infecciones intraabdominales frente a piperacilina/tazobactam.** *Rev Esp Econ Salud* 2003; 2(6):306-310.

