



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR SEDE SANTO DOMINGO

Dirección de Investigación y Postgrados

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS
BETALACTÁMICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

**DRUG INTERACTIONS DUE TO THE USE OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN THE
INTENSIVE CARE UNIT**

Artículo profesional previo a la obtención del título de Magíster en Gestión del Cuidado con
mención en Unidades de Emergencia y Unidades de Cuidados Intensivos

Línea de Investigación: Salud integral, determinación social y desarrollo humano.

Autoría:

EVA MARIBEL SIMALEZA PEÑALOZA
KATHERINE ESTEFANIA BUSTAMANTE SANTAMARIA

Dirección:

Mg. MARIUXI YAMILE OCHOA APOLO

Santo Domingo – Ecuador

Octubre, 2022



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR SEDE SANTO DOMINGO

Dirección de Investigación y Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS
BETALACTÁMICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

DRUG INTERACTIONS DUE TO THE USE OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN THE
INTENSIVE CARE UNIT

Línea de Investigación: Salud integral, determinación social y desarrollo humano.

Autoría: EVA MARIBEL SIMALEZA PEÑALOZA
KATHERINE ESTEFANIA BUSTAMANTE SANTAMARIA

Mariuxi Yamile Ochoa Apolo, Mg.

DIRECTORA DE TRABAJO DE TITULACION

Walter Patricio Castelo Rivas, Mg.

CALIFICADOR

Maricelys Jiménez Barrera, Mg.

CALIFICADORA

Yullio Cano De La Cruz, Mg.

DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

Santo Domingo – Ecuador

Octubre, 2022

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo, Eva Maribel Simaleza Peñaloza, portador de la cédula de ciudadanía No. 1206829770 declaro que los resultados obtenidos en la investigación que presentamos como informe final, previo la obtención del Título de Magíster en Gestión del Cuidado con mención en Unidades de Emergencia y Unidades de Cuidados Intensivos son absolutamente originales, auténticos y personales.

En tal virtud, declaramos que el contenido, las conclusiones y los efectos legales y académicos que se desprenden del trabajo propuesto de investigación y luego de la redacción de este documento son y serán de nuestra sola y exclusiva responsabilidad legal y académica.

Igualmente declaramos que todo resultado académico que se desprenda de esta investigación y que se difunda, tendrá como filiación la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sede Santo Domingo, reconociendo en las autorías al director del Trabajo de Titulación y demás profesores que amerita. Estas publicaciones presentarán el siguiente orden de aparición en cuanto a los autores y coautores: en primer lugar, a los estudiantes autores de la investigación; en segundo lugar, al director del trabajo de titulación y, por último, siempre que se justifique, otros colaboradores en la publicación y trabajo de titulación.



Firmado electrónicamente por:
**EVA MARIBEL
SIMALEZA
PENALOZA**

Simaleza Peñaloza, Eva Maribel

CI: 1206829770

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo, Katherine Estefanía Bustamante Santamaría, portador de la cédula de ciudadanía No. 1206294827 declaro que los resultados obtenidos en la investigación que presentamos como informe final, previo la obtención del Título de Magíster en Gestión del Cuidado con mención en Unidades de Emergencia y Unidades de Cuidados Intensivos son absolutamente originales, auténticos y personales.

En tal virtud, declaramos que el contenido, las conclusiones y los efectos legales y académicos que se desprenden del trabajo propuesto de investigación y luego de la redacción de este documento son y serán de nuestra sola y exclusiva responsabilidad legal y académica.

Igualmente declaramos que todo resultado académico que se desprenda de esta investigación y que se difunda, tendrá como filiación la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sede Santo Domingo, reconociendo en las autorías al director del Trabajo de Titulación y demás profesores que amerita. Estas publicaciones presentarán el siguiente orden de aparición en cuanto a los autores y coautores: en primer lugar, a los estudiantes autores de la investigación; en segundo lugar, al director del trabajo de titulación y, por último, siempre que se justifique, otros colaboradores en la publicación y trabajo de titulación.



Firmado electrónicamente por:
KATHERINE ESTEFANIA
BUSTAMANTE
SANTAMARIA

Bustamante Santamaría, Katherine

CI: 1206294827

INFORME DE TRABAJO DE TITULACIÓN ESCRITO DE POSTGRADO

Yullio Cano De La Cruz, Mg.

Dirección de Investigación y Postgrados

Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Santo Domingo

De mi consideración,

Por medio del presente informe en calidad del director/a del Trabajo de Titulación de Postgrado de MAESTRÍA EN GESTIÓN DEL CUIDADO CON MENCIÓN EN UNIDADES DE EMERGENCIA Y UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS, titulado INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POR EL USO DE ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS realizado por las maestrantes: Simaleza Peñaloza, Eva Maribel y Bustamante Santamaría, Katherine Estefanía, portadoras de la cédula de ciudadanía No. 1206829770 y 1206294827, previo a la obtención del Título de Magíster en Gestión del Cuidado con mención en Unidades de Emergencia y Unidades de Cuidados Intensivos, informo que el presente trabajo de titulación escrito se encuentra finalizado conforme a la guía y el formato de la Sede vigente.

Santo Domingo, 15 octubre 2022.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**MARIUXI
YAMILE
OCHOAPOLO**

Mariuxi Yamile Ochoa Apolo, Mg

PROFESOR TITULAR AUXILIAR II

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por bendecirnos y guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

De igual manera nuestros agradecimientos a la Pontificia Universidad Católica Sede Santo Domingo, por permitirnos ser parte de su alumnado, a nuestros docentes quienes fueron guías y fortalecieron nuestras virtudes con su enseñanza y sus valiosos conocimientos, gracias a cada uno de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y el anhelo de formar nuevos Máster.

Muchas gracias....

Eva y Katherine.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a:

Dedicamos este trabajo de titulación a Dios quien ha sido nuestra guía y fortaleza.

A mis padres por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado con amor, paciencia y esfuerzo.

Finalmente, a mis tíos María Elena Gutiérrez Vera y Napoleón Peñaloza Lara, porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento, siempre me extendían su mano en momentos difíciles de verdad mil gracias familia.

Lcda.: Eva Simaleza

DEDICATORIA

Yo Katherine Bustamante dedico este trabajo de titulación con mucho amor a mi hija Stephe Alejandra quien es el pilar en mi vida, también a mí madre, hermana y con mucho cariño a mi esposo.

Lcda.: Katherine Bustamante

A. RESUMEN

Introducción: el uso de los antibióticos en la salud ha traído un aumento de la expectativa de vida para la humanidad, aunque su uso indiscriminado ha provocado la resistencia de múltiples bacterias. **Objetivo:** Identificar las interacciones medicamentosas por el uso de antibióticos Betalactámicos en la Unidad de Cuidados Intensivos. **Material y método:** se realizó un estudio cualitativo, descriptivo, de revisión bibliográfica. La población fue de 123 artículos que al aplicar el criterio de selección se disminuyó a 86 y al realizar lectura crítica del resumen y desarrollo se quedó en un total de 57 artículos en idioma español y en inglés, en las bases de datos PUBMED, SCOPUS, SciELO, Redalyc. **Resultados:** el uso de betalactámicos en la terapia intensiva es muy común, lugar donde se utilizan dosis máxima de estos medicamentos y que con la administración de otros tratamientos cae el filtrado glomerular provocando nefrotoxicidad y neurotoxicidad. **Conclusiones:** las interacciones medicamentosas en el paciente crítico pueden llevar a un empeoramiento o deterioro de la salud, por lo que los betalactámicos, antibióticos muy utilizados en estos pacientes se recomienda su uso bajo estricta vigilancia.

Palabras clave: agentes antimicrobianos, resistencia microbiana, betalactámicos, farmacocinética, farmacodinamia.

B. ABSTRACT

Introduction: the use of antibiotics in health has brought an increase in life expectancy for humanity, although their indiscriminate use has caused the resistance of multiple bacteria. **Objective:** To identify drug interactions due to the use of beta-lactam antibiotics in the Intensive Care Unit. **Material and method:** a qualitative, descriptive, bibliographic review study was carried out. The population was 123 articles that, when applying the selection criteria, were reduced to 86 and when performing a critical reading of the summary and development, it remained in a total of 57 articles in Spanish and English, in the PUBMED, SCOPUS databases. SciELO, Redalyc. **Results:** the use of beta-lactams in intensive care is very common, where maximum doses of these drugs are used and with the administration of other treatments the glomerular filtration rate falls, causing nephrotoxicity and neurotoxicity. **Conclusions:** drug interactions in critically ill patients can lead to worsening or deterioration of health, so beta-lactams, antibiotics widely used in these patients, are recommended for use under strict surveillance.

Keywords: antibiotics; antibiotic resistance; intensive care unit; pharmacovigilance.

ÍNDICE

1.	Introducción.....	1
2.	REVISIÓN DE LA LITERATURA	5
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
4.	RESULTADOS Y Discusión	18
5.	Conclusiones	22
6.	RECOMENDACIONES.....	23
7.	Referencias bibliográficaS.....	24
8.	Anexos	1

1. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos betalactámicos son los más utilizados dentro en las Unidades de Cuidados Intensivos por su alto espectro para combatir infecciones. Conocer la interacción medicamentosa de este grupo de antibióticos con otros fármacos administrados simultáneamente o en forma secuencial permite identificar qué efectos producen (sinergismo, potenciación) o (antagonismo) o provocan efectos adversos en el organismo del paciente (Hamon, Bastides, & Lefort, 2021).

El uso de antibióticos en los pacientes críticos está justificado por sus características especiales (gravedad, agentes patógenos, disfunciones orgánicas) que los diferencian del resto de pacientes hospitalizados. La política antibiótica ha se creó para proponer normas y estrategias para mejorar la administración de la antibioterapia, con la finalidad de optimizar su empleo y disminuir la morbilidad relacionada con su prescripción. Los betalactámicos son el grupo de antibióticos más utilizados en las Unidades de Medicina Intensiva (UCI) gracias a su amplio espectro y a su alta tolerabilidad (Charco Roca, Jiménez Vizúete, Y Ayelo Navarro, 2020).

El uso de antibióticos en pacientes con infecciones graves (sepsis grave y shock séptico) es una expresión llamativa del efecto positivo en los que el tratamiento empírico se asocia a un beneficio muy marcado en términos de curación y reducción de la mortalidad. Aunque surge una preocupación en los estudios realizados en los últimos años en cuanto la optimización de la calidad de su uso no se ha demostrado y hasta el 50% de las prescripciones hechas en un hospital serían innecesarias o inapropiadas y que hasta el 29% de las prescripciones de antibióticos de amplio espectro no están justificadas (Gómez, Bonillo, Navarro, Hernández y García, 2017).

Los antibióticos más utilizados en UCI son los betalactámicos (ABL) (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos), especialmente para combatir infecciones por gramnegativos. La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y afecta a 19 millones de pacientes en el mundo. El inicio rápido y precoz de una terapia antibiótica adecuada dentro de la primera hora del diagnóstico es primordial para reducir la mortalidad y la morbilidad. Sin embargo, el abordaje terapéutico de estos pacientes viene condicionado por su particular fisiopatología. (Esteve-Pitarch, Padullés-Zamora, Maisterra-Santos, Colom-Codina, & Cobo-Sacristán, 2019).

A partir del desarrollo industrial de la penicilina la industria farmacéutica creció paralelamente a la producción de esta y de otros antibióticos. Se desarrollaron antibióticos resistentes a la penicilinas, otros útiles para las micobacterias (*M. tuberculosis*), para Gram negativos (G-), para hongos. (Ponce de León-Rosales, Arredondo-Hernández, & López-Vidal, 2015). Para 1946, muy pocos años después de iniciada la disponibilidad de la penicilina para uso médico abierto, el 14% de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes, en 1950 la resistencia creció al 59%, y ahora en 2014 es del 99% (Montero Espina Y Gutiérrez González, (2020).

Es cierto que los antibióticos han permitido disminuir notablemente la morbilidad y mortalidad de los seres humanos a nivel mundial. Poco tiempo después de su uso, se observó que ciertas bacterias logran ser resistentes a dichos compuestos, siendo cada vez más las bacterias que logran ser resistentes a los antibióticos, tanto de uso común como los de uso restringido. Este hecho ocurre principalmente a las unidades de cuidados intensivos (González Mendoza, Maguiña Vargas, & González Ponce, 2019).

A nivel mundial es un problema común el uso indistinto de antibióticos, ya que ha aumentado la resistencia antibiótica, el valor económico de los tratamientos y la necesidad de contar con nuevos antibióticos, los cuales suelen tener un costo más elevado y una mayor toxicidad (Briones-Lara, 2017).

En Europa y Norteamérica entre el 5%-10% de los pacientes ingresados en los hospitales son afectados por bacterias multirresistentes. El porcentaje es mayor en las regiones de Asia, América Latina y África subsahariana, sobrepasa el 40% de los casos de hospitalizaciones. El caso de Cuba es una excepción, ya que los datos publicados indican que el promedio anual de pacientes infectados con bacterias multirresistentes es de 25000 infectados, lo que corresponde al 2,6%-3,4% de los pacientes hospitalizados (Arango Díaz, López Berrío, Vera Núñez., Castellanos Sánchez, Rodríguez Sanabria, & Rodríguez Feitó, 2018).

En los países de altos ingresos, las normas de empleo de antibióticos son más estrictas y cuentan con más recursos y experiencia en los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA). Por el contrario, en países en vías de desarrollo los ingresos son bajos o medios. A pesar de que recientemente se han instaurado los PROA en estos países, existen limitantes como por ejemplo el insuficiente profesional capacitado y las restricciones económicas de los sistemas de salud (Resurrección-Delgado et al., 2020).

El uso inadecuado de estos medicamentos y los niveles de resistencia que han logrado los microorganismos, son las dos principales causas por las cuales en los últimos 20 años no se han podido lograr antibióticos nuevos para destruir las bacterias (principalmente gramnegativas). El alcance de la gravedad es tan elevado que las enterobacterias productoras de carbapenemasas, resistentes a todos los fármacos betalactámicos y a otros grupos de antibióticos, han provocado infecciones severas en pacientes con el sistema inmunológico comprometido, ocasionando un mayor periodo de hospitalización y aumentando la tasa de mortalidad entre el 24%-70% (López Gamboa, Gamboa Pellicier, Rodríguez Cantillo, & Artega Yanez, 2022).

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), el uso correcto de antibacterianos es de vital importancia por el tipo de pacientes y los tratamientos llevados a cabo en dicha área. El uso inadecuado de los antibióticos provoca un aumento de la frecuencia de los microorganismos multirresistentes, ocasionando infecciones nosocomiales y mayor mortalidad y morbilidad. Como consecuencia, se elevan los gastos farmacéuticos y hospitalarios (García-Luna, Nez-Esquivel, Villaseñor-Díaz, y Domínguez-Carrillo, 2021).

Alyahawi, Alrubaiee, & Alkaf, (2019) en su estudio titulado evaluación del uso de Carbapenem entre pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Saná, Yemen, mostraron que, el 20% de los pacientes ingresados en la UCI presentaron resistencia a imipenem/cilastatina. Se utilizó regularmente para la infección de alta sospecha de *P. aeruginosa*. Según los resultados de este estudio, hubo un 36,3 % de los carbapenémicos (imipenem/cilastatina y meropenem) que requirieron ajuste de dosis de acuerdo con las etapas de la Tasa de Filtrado Glomerular.

El Comité Nacional de Alergia (2019), en Argentina realizó un estudio titulado reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. Como resultado observaron que la primera causa de alergia a medicamentos en el mundo son los antibióticos betalactámicos, con una prevalencia entre el 5 %-10 % en la población general, y con una frecuencia del 81% de todas las reacciones alérgicas a medicamentos en niños.

Bohorquez et al., (2021), realizó una investigación en Colombia, titulada interacciones farmacológicas en unidad de cuidados intensivos: una revisión sistemática, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de interacciones farmacológicas en UCI por medio de una revisión

sistemática, mediante una metodología de consultas en fuentes bibliográficas. En los resultados pudieron observar que la incidencia de interacciones farmacológicas tiene una amplia variación, desde el 1,4% al 87%. En el caso de los anticonvulsivantes fue del 60%; seguido de los antibióticos (50%), destacando las ampicilinas, penicilinas, cefalosporina, vancomicina, anfotericina y ciprofloxacino.

En Guayaquil, los autores Bowen et al., (2019), realizaron un estudio en el Hospital de SOLCA Guayaquil-Ecuador. Observaron que entre los patógenos aislados están las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido positivas (BLEE+) con un 57 % y las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos con un 32%. El mayor consumo fue de carbapenémicos con 625.24 gramos, seguido de los inhibidores de betalactamasas con 402.94 gramos.

Por lo antes expuesto se realizó como pregunta científica principal

¿Qué interacciones medicamentosas resultan del uso de betalactámicos en la UCI?

Como preguntas auxiliares se obtuvieron.

¿Cuáles son los antibióticos betalactámicos más utilizados en la UCI?

¿Qué importancia tiene la medición de la farmacocinética y farmacodinámica de los betalactámicos en la monitorización medicamentosa?

¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes de los betalactámicos en las UCI?

Como objetivo general se obtuvo identificar las interacciones medicamentosas de los antibióticos betalactámicos en las unidades de cuidados intensivos.

Los objetivos específicos fueron

- 1- Identificar los antibióticos betalactámicos más utilizados en la unidad de cuidados intensivos que generan interacciones medicamentosas.
- 2- Identificar el grupo de fármacos con los que interactúan los betalactámicos en la UCI
- 3- Determinar la importancia de la medición de la farmacocinética y farmacodinámica de los betalactámicos en la monitorización medicamentosa.

- 4- Identificar las reacciones adversas más frecuentes de los betalactámicos en las unidades de cuidados intensivos.

2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. Fundamentos teóricos

2.1.1. Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas son las alteraciones de los efectos de un fármaco debido a la utilización reciente o simultánea de uno o varios fármacos (interacciones fármaco-fármaco), a la ingestión de alimentos (interacciones nutriente-fármaco) o a la ingestión de suplementos dietéticos (interacciones suplemento dietético-fármaco) (Lynch, 2019).

Una interacción fármaco-fármaco puede aumentar o reducir los efectos de uno o de ambos fármacos. Las interacciones con importancia clínica suelen ser predecibles o indeseables y además, pueden producirse efectos adversos o fracaso terapéutico. Pocas veces los médicos pueden utilizar interacciones fármaco-fármaco predecibles para producir un efecto terapéutico deseado (Lynch, 2019).

Una interacción medicamentosa es una reacción entre dos (o más) medicamentos o entre un medicamento y un alimento, una bebida o un suplemento. Tomar un medicamento mientras la persona tiene ciertos trastornos clínicos también puede causar una interacción. Puede afectar la manera cómo funciona un medicamento o causar efectos secundarios indeseados (Institutos Nacionales de Salud (NIH), 2021; Valdespina, 2020)).

2.1.2. Antibióticos

Etimológicamente la palabra antibiótico viene del griego anti “contra” y bios “vida”. Según la RAE un antibiótico es la “sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de inhibir el crecimiento de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida”. Solamente son eficaces contra las bacterias, no contra los virus. Una de las propiedades más importantes

de los antibióticos es la toxicidad selectiva, es decir que causan mayor daño a los microorganismos que al huésped humano, hay varios antibióticos que son bastante tóxicos pero el balance beneficio riesgo es positivo (Palacin et al., 2021).

La American Academy of Pediatrics, (2019), describe el término antibiótico muy parecido al ya mencionado anteriormente, exponiendo que literalmente significa "contra la vida"; en este caso, contra los microbios. Existen muchos tipos de antibióticos: antibacterianos, antivirales, antimicóticos y antiparasitarios. Algunos medicamentos son eficaces contra varios organismos; a estos se les llama antibióticos de amplio espectro. Otros son eficaces contra unos cuantos organismos y se les llama antibióticos de espectro reducido. Los antibióticos de uso más común son los antibacterianos.

García et al., (2021) plantea que los antibióticos más usados en la Unidad de Cuidado se agrupan en tres grandes grupos: a) los beta-lactámicos; b) los aminoglucósidos; c) los glucopéptidos. La clasificación que se presenta a continuación se muestra por grupo y se describe el mecanismo de acción:

C. Beta-lactámicos:

Penicilinas: Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina, Isoxazolilpenicilinas: oxacilina, Ureidopenicilinas: piperacilinab

Cefalosporinas: 1ra generación: cefalexina, cefazolina, cefalotina, 3ra generación: cefotaxime, 4ta generación: cefepimec

Carbapenémicos: Meropenen, Imipenen

Mecanismo de acción: agentes bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la inhibición de la trans-peptidación en las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano, polímero esencial para la pared bacteriana. Esta alteración produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular, por lo que no son efectivos contra formas latentes ni contra gérmenes que no presentan pared bacteriana.

D. Aminoglucósidos Gentamicina, Amikacina

Mecanismo de acción: Una vez en el citoplasma, se unen al ARN 16s en la subunidad ribosómica 30s, lo que altera la traducción del ARNm y, por lo tanto, conduce a la formación de proteínas truncadas o no funcionales. El mecanismo de la actividad bactericida de la gentamicina aún no se ha dilucidado por completo, pero se proponen que las proteínas truncadas se colocan en la pared celular, comprometiendo la permeabilidad de la membrana. Otros también sugieren que la acumulación de especies reactivas de oxígeno puede conducir a la muerte bacteriana.

E. Glucopéptidos: Vancomicina

Mecanismo de acción: ejerce su efecto bactericida al inhibir la polimerización de peptidoglicanos en la pared bacteriana; se une a la D-alanil D-alanina evitando así la síntesis y polimerización de N-Acilmurámico y N- Acetilglucosamina dentro de la capa de peptidoglicano. Esta inhibición debilita las paredes de las células bacterianas y, en última instancia, provoca la fuga de componentes intracelulares, lo que da como resultado la muerte de las células bacterianas Gram positivas.

Las penicilinas son antibióticos bactericidas que interfieren en la última etapa de la síntesis de la pared celular, por unión a receptores enzimáticos situados en la cara externa de la membrana citoplasmática (PBP, del inglés penicillin-binding proteins). Por actuar inhibiendo la síntesis de la pared celular, lo que ocurre en la división bacteriana, es necesario que la bacteria se encuentre en fase de crecimiento para que el antibiótico sea efectivo, Las sustituciones en el grupo amino dan lugar a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, isoxazolilpenicilinas y acilureidopenicilinas (Lopardo, 2020).

Cefalosporinas: son agentes bactericidas, porque, además se unen a inhibidores de las autolisinas. Como los otros beta-lactámicos, por actuar inhibiendo la síntesis de la pared celular, lo que ocurre en la división bacteriana, es necesario que la bacteria se encuentre en fase de crecimiento logarítmico para que el antibiótico sea efectivo. Se clasifican atendiendo a la generación que pertenece en primera generación, segunda generación, tercera generación, cuarta generación y quinta generación (Lopardo, 2020).

Monobactames: Los monobactames son beta-lactámicos monocíclicos, ya que presentan el anillo betalactámico “desnudo”. Aztreonam es el único monobactam aprobado hasta hoy para uso humano. Este antibiótico se administra por vía intravenosa o intramuscular,

se distribuye muy bien en tejidos y líquidos corporales y presenta baja toxicidad. Es activo solo frente a bacterias gram negativas (Lopardo, 2020).

Carbapenemes: Los carbapenemes son beta-lactámicos de amplio espectro que actúan, al igual que los otros miembros de este grupo, como inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana. Los principales miembros son el meropenem, el imipenem, el ertapenem y el doripenem. Tienen una estructura bicíclica formada por un anillo beta-lactámico y un anillo pirrolidínico insaturado. Las sustituciones en el carbono 2 son las que dan origen a las distintas drogas y determinan las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, su espectro de acción y su toxicidad (Lopardo, 2020).

Inhibidores de beta-lactamasas: Las beta-lactamasas, enzimas secretadas por los microorganismos que hidrolizan el anillo β -lactámico, pueden ser inhibidas por diversas sustancias como el EDTA u otras o por moléculas que presentan estructura química similar a la de los antibióticos que son sustratos de estas enzimas. Los IBL utilizados en la clínica, ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam y avibactam (no beta-lactámico) se combinan con distintos antibióticos como amoxicilina, ampicilina, piperacilina, ceftolozano o ceftacidima (Lopardo, 2020).

Inhibición de la síntesis de proteínas: Son varios los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas. La mayoría de los empleados en la clínica actúan en el ciclo de elongación: aminoglucósidos, cloranfenicol, ácido fusídico, mupirocina, macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas, estreptograminas y oxazolidinonas (Poveda et al., 2022).

Los antibióticos son medicamentos eficaces que ayudan a combatir infecciones creadas por bacterias, hongos y levaduras etc., en los seres humanos y animales impidiendo el crecimiento o multiplicación, son agentes inofensivos para su huésped, en algunos casos puede llegar a obtenerse una reacción adversa al medicamento ya sea por un uso inadecuado o porque este cuenta con una alta toxicidad (Poveda et al., 2022).

Por su parte Diego et al, (2019), plantean que los antibióticos betalactámicos son altamente utilizados en las terapias intensivas. Los mismos se consideran desde el punto de vista de la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) como tiempo dependiente. Es decir que la eficacia para generar la muerte bacteriana depende del tiempo (T) en el que el antibiótico libre (fracción no unida a proteínas) permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del organismo objetivo a lo largo del intervalo de dosificación. Se sabe que los

pacientes críticamente enfermos presentan cambios fisiopatológicos dinámicos que afectan las propiedades PK/PD de estos antibióticos.

Según el tipo de antibiótico que se utiliza en la terapia son sensibles a diferentes gérmenes. La Cefazolina es sensible al *Staphylococcus* spp. (CIM 4) y Enterobacteriaceae (CIM 2), la Ceftriaxona a los Enterobacteriaceae (CIM 1), la Ceftazidimaa las Enterobacteriaceae (CIM 4) y *Pseudomonas aeruginosa* (CIM 8). y el Meropenem para las Enterobacteriaceae (CIM 1) y *Acinetobacter* spp. (CIM 2) (Diego et al, 2019).

La farmacoepidemiología es una rama de la salud pública, y se define como la aplicación del conocimiento, métodos y razonamientos epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos o perjudiciales) y los usos de los medicamentos en las poblaciones. Es decir, la utilización de los medicamentos una vez que se inicia su comercialización. Su principal objetivo es alcanzar un uso racional de los medicamentos que se comercializan. Los estudios de poscomercialización permiten conocer la eficacia de un fármaco durante su empleo prolongado, las reacciones adversas menos frecuentes o que aparecen con el uso de tratamiento durante períodos largos. Ofrecen información sobre datos comparativos a largo plazo, las causas por las que algunos pacientes no responden al tratamiento, la sobredosificación, la mala utilización y el abuso de fármacos (García Milián, Galindo Reymod, Morales Pérez, & León Cabrera, 2016).

A los medicamentos se les exige eficacia, seguridad y calidad para que puedan ser comercializados y utilizados por la población. Los estudios realizados durante la investigación y el desarrollo de un medicamento proporcionan un buen conocimiento de su eficacia; sin embargo, hay limitaciones para conocer bien su seguridad. Sólo su utilización en la población general y las condiciones de la práctica habitual permiten conocerla con mayor precisión. A este último aspecto se dedica la farmacovigilancia, actividad de salud pública que tiene como finalidad la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) o cualquier otro problema relacionado con los fármacos una vez comercializados, para asegurar que la relación beneficio/riesgo es favorable (Pérez-Ricart, Gea-Rodríguez, Roca-Montañana, Gil-Máñez, & Pérez-Feliu, 2019).

2.1.3. Resistencia bacteriana

Mundialmente, la resistencia a los antibióticos está incrementando a niveles alarmantes. A diario se puede apreciar la aparición y propagación de nuevos mecanismos

resistentes a los antibióticos, poniendo en peligro la capacidad humana para tratar las infecciones comunes. Infecciones como la tuberculosis, la gonorrea, la septicemia, la neumonía o las enfermedades de transmisión alimentaria, cada vez son más difíciles y a veces imposibles de tratar, a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Las bacterias resistentes a los antibióticos (BRA) son capaces de soportar los efectos de los antibióticos que deberían eliminarlas o controlarlas. Un antibiótico es cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos tales como las bacterias (Song et al., 2020).

Tipos de resistencia

Natural o intrínseca: las bacterias contienen genes propios que, de forma natural, causan algún tipo de resistencia a los antibióticos. Es un fenómeno que existe desde antes del uso de los antibióticos y es específico de las bacterias, ya que los usan como mecanismo de defensa. Todas las bacterias de la misma familia son resistentes a alguna variedad de antibiótico, aportándoles ventajas competitivas en comparación con otras cepas (Palacin et al., 2021).

Adquirida: cuando las bacterias son capaces de mutar o incorporar genes de otros microorganismos resistentes, ocurre la resistencia adquirida. Supone un problema en los tratamientos, se manifiesta en pruebas de sensibilidad y se revela en los fracasos del tratamiento en un paciente infectado con cepas de una bacteria inicialmente sensible (Palacin et al., 2021).

Por su parte, Barrera, 2021, plantea que de manera natural y gracias a cambios evolutivos, las bacterias se protegen de amenazas externas que ponen en riesgo su viabilidad, como, por ejemplo, el uso de los antibióticos. Las bacterias se defienden mediante diferentes procesos: creando compuestos que inhiben o destruyen a los invasores, o alterando su propia pared celular para que no puedan ser reconocidas.

Una de las estrategias más exitosa que han desarrollado las bacterias es la capacidad de producir enzimas que se adhieren a sitios específicos del antibiótico, bloqueando así su función. Otra capacidad es la denominada bombas de expulsión: consiste en que algunas bacterias, expulsan a los antibióticos del interior. Para entender esto es necesario saber que algunos antibacterianos necesitan ingresar al interior de las bacterias, concretamente al

citoplasma, para poder desarrollar su función. Pero algunas bacterias, tienen la capacidad de expulsar a los antibióticos al exterior, inactivándolos. Por último, algunas bacterias pueden modificar su membrana exterior (impermeabilización) impidiendo que los antibióticos ingresen a su citoplasma y realicen su función (Cuba, 2020).

La polifarmacia es una de las causas de resistencia de los antibióticos. A continuación, se detalla esta definición por algunos autores:

Polifarmacia se define como la “utilización de cinco o más fármacos en forma simultánea, sean indicados por un médico o automedicados”, aumentando el riesgo de reacciones adversas e interacciones medicamentosas (cuando el efecto de un fármaco es alterado por otro) (Cuba, 2020).

La definición planteada por Homero (2012) es similar a la anterior. Indica que el uso de tres o cinco fármacos en forma simultánea, la indicación de fármacos innecesarios y la necesidad de indicar un medicamento para suplir los efectos colaterales de otro, son elementos considerados en la definición de polifarmacia.

La resistencia a los antimicrobianos se produce cuando los microorganismos mutan al exponerse a los antimicrobianos. Por lo que, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en las personas. Son las bacterias, y no los seres humanos ni los animales, las que se vuelven resistentes a los antibióticos. Estas bacterias farmacorresistentes pueden causar infecciones en el ser humano y esas infecciones son más difíciles de tratar. La resistencia a los antibióticos hace que se incrementen los costos médicos, que se prolonguen las estancias hospitalarias y que aumente la mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2020)

Por su parte Vyas, 2020 plantea la definición más completa: el uso incorrecto de los antibióticos puede fortalecer las bacterias, provocando que la mayoría o todos los antibióticos dejen de funcionar contra ellas. La bacteria resistente continúa creciendo y multiplicándose, haciendo a las infecciones más difíciles de tratar.

Farmacocinética y farmacodinámica

La farmacocinética es aquella parte de la farmacología que estudia la evolución del medicamento en el organismo en función del tiempo y de la dosis, trata desde un punto de vista

dinámico y cuantitativo los fenómenos de liberación del fármaco a partir de la forma de dosificación bajo la cual se administra, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación, y excreción o eliminación de los medicamentos: esta trayectoria se resume mediante las siglas LADME, iniciales de cada uno de los procesos (Azanza Perea, 2021).

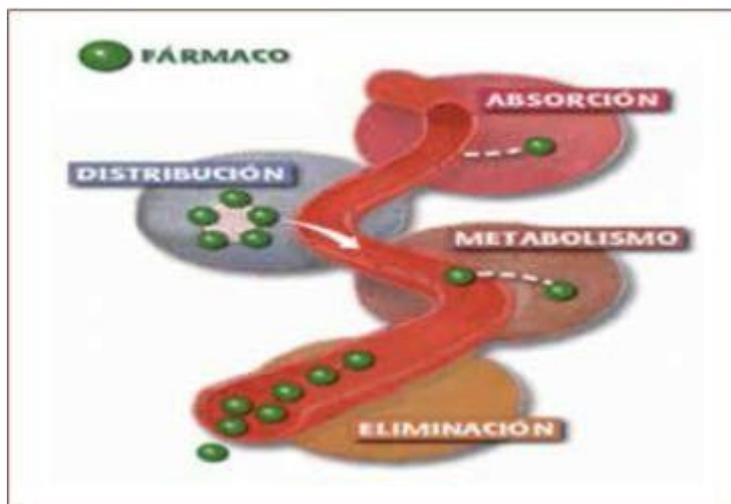


Figura 1. *Etapas de la Farmacocinética*

Reproducida de: Farmacocinética, Palavecino, (2017). Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.02.004>.

La farmacodinamia (PD) describe todo lo que el fármaco produce en el organismo. Por medio de la curva Concentración vs Tiempo, se pueden describir los tres principales grupos de antimicrobianos de acuerdo con sus características PK-PD, el primer dependiente del tiempo en que exceden la CIM del microorganismo (beta-lactámicos, linezolid, cloranfenicol). Dependientes de la concentración máxima sobre la CIM del microorganismo. (aminoglucósidos, daptomicina, metronidazol). Aquellos en que su eficacia depende tanto de la exposición como del tiempo, es decir, del área bajo la Curva (AbC) sobre la CIM (vancomicina, macrólidos, quinolonas, clindamicina y tetraciclinas) (Palavecino, 2017).

2.2. Marco Legal

Constitución de la República del Ecuador

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir...

Art. 359.- El sistema nacional de salud comprenderá las instituciones, programas, políticas, recursos, acciones y actores en salud; abarcará todas las dimensiones del derecho a la salud; garantizará la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación en todos los niveles; y propiciará la participación ciudadana y el control social.

Art. 363.- El Estado será responsable de: Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales (Constitución De La República Del Ecuador, 2021).

Ley 67 sobre la Ley Orgánica de la Salud Registro Oficial Suplemento 423 de 22-dic.-2006

Art. 2.- Todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud para la ejecución de las actividades relacionadas con la salud, se sujetarán a las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y las normas establecidas por la autoridad sanitaria nacional.

Art. 4.- La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.

Art. 196.- La autoridad sanitaria nacional analizará los distintos aspectos relacionados con la formación de recursos humanos en salud, teniendo en cuenta las necesidades nacionales y locales, con la finalidad de promover entre las instituciones formadoras de recursos humanos en salud, reformas en los planes y programas de formación y capacitación (Ley Orgánica Del Ecuador, 2015).

Capítulo III Derechos y Deberes De las Personas y del Estado en Relación con la Salud, sobre la Ley 67 sobre la Ley Orgánica de la Salud Registro Oficial Suplemento 423 de 22-dic.-2006

Art. 7.- Toda persona, sin discriminación por motivo alguno, tiene en relación a la salud, los siguientes derechos:

Acceso universal, equitativo, permanente, oportuno y de calidad a todas las acciones y servicios de salud.

Recibir, por parte del profesional de la salud responsable de su atención y facultado para prescribir, una receta que contenga obligatoriamente, en primer lugar, el nombre genérico del medicamento prescrito.

Participar de manera individual o colectiva en las actividades de salud y vigilar el cumplimiento de las acciones en salud y la calidad de los servicios, mediante la conformación de veedurías ciudadanas u otros mecanismos de participación social; y, ser informado sobre las medidas de prevención y mitigación de las amenazas y situaciones de vulnerabilidad que pongan en riesgo su vida.

Capítulo V De las definiciones Art. 259.- Para efectos de esta Ley, se entiende por:
Medicamento.

Es toda preparación o forma farmacéutica, cuya fórmula de composición expresada en unidades del sistema internacional, está constituida por una sustancia o mezcla de sustancias, con peso, volumen y porcentajes constantes, elaborada en laboratorios farmacéuticos legalmente establecidos, envasada o etiquetada para ser distribuida y comercializada como eficaz para diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o síntoma, o el restablecimiento, corrección o modificación del equilibrio de las funciones orgánicas de los seres humanos y de los animales. (Ley Orgánica Del Ecuador, 2015).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, cualitativo, de revisión crítica (Grant,2009) en los meses comprendidos entre marzo y agosto del 2022, para conocer la interacción de los betalactámicos en las UCI.

Descriptivo porque se describen los resultados encontrados en las diferentes literaturas en cuanto a las interacciones de los betalactámicos y algunas características que llevan a estas.

Cualitativo porque se representan los resultados en forma de redacción a través de la lectura crítica de los artículos científicos publicados en bases de datos de alto impacto.

3.2. Población y muestra

La población fue de 123 artículos que al aplicar el criterio de selección y realizar lectura crítica del resumen y desarrollo se quedó en un total de 57 artículos en idioma español y en inglés. Se analizó la relevancia de las bibliografías seleccionadas especificando aquellas que concordaron perfectamente con el tema y/o pregunta de investigación. Los artículos fueron recolectados en las bases de datos como Elsevier, PubMed, Medigraphic, Google Académico, Scopus, SciELO, Dialnet entre los años 2017 a 2022. Se utilizaron descriptores de salud como interacción medicamentosa, betalactámicos, reacciones adversas de los betalactámicos y en inglés drug interaction, beta-lactams, adverse reactions of beta-lactams. Se definieron las relaciones y combinaciones entre las palabras clave a partir del uso de los operadores booleanos (AND, OR, NOT) para refinar aún más nuestra búsqueda

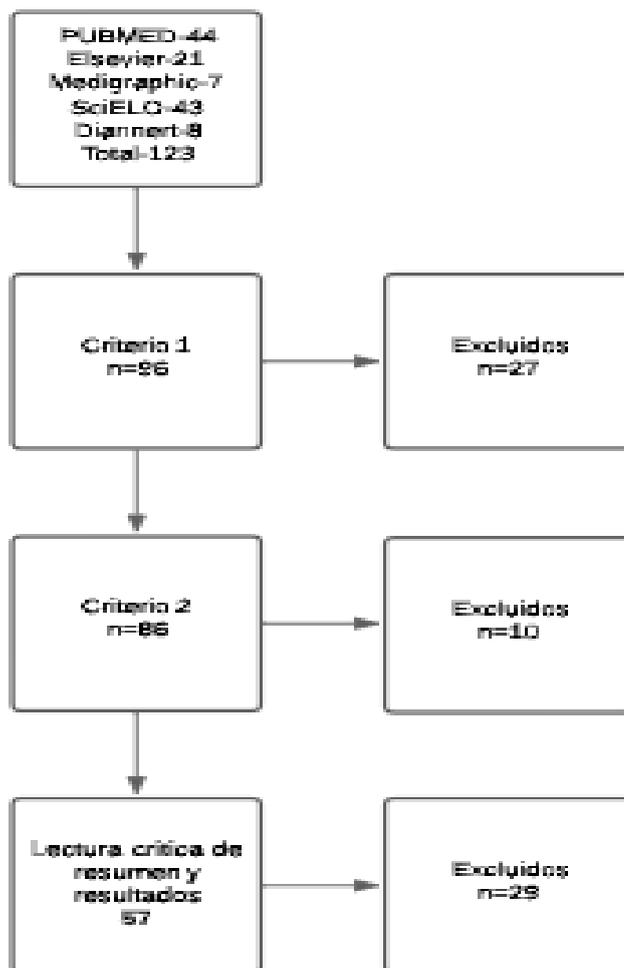
Criterio de inclusión

1. Artículos publicados en el periodo de 2017 hasta 2022
2. Dentro de sus temáticas estén presentes Interacción de betalactámicos en pacientes críticos, reacciones adversas de los betalactámicos.
3. Artículos escritos en inglés y español

Criterios de exclusión

- Tesis de pregrado y monografías
- Los artículos que evaluaron pacientes pediátricos, casos clínicos o carta al editor.

3.3. Flujograma PRISMA



a. **Figura 2.** *Flujograma de PRISMA.*

3.4. Análisis de Datos

Para determinar la relevancia de los artículos seleccionados se revisó la introducción y las conclusiones de todas las bibliografías y se hizo un criterio de selección a partir de este aspecto. Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio incluido: autor, año de publicación, antibióticos del estudio, número de participantes, Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados se analizaron las revistas donde fueron publicados, que tuvieran el mayor factor de impacto y más actualizadas. Se utilizó las listas de referencias de los estudios elegibles y se buscó estudios adicionales, se realizó una lista de comprobación o un informe con relación a la adecuación y calidad de la revisión de la literatura y del desarrollo teórico realizado (Mertens, 2010, p:120).

- Actualidad: se incorporó estudios actuales (p.ej. de los últimos 5 años).
- Exhaustividad: se incorporan todos los estudios y obras más relevantes y significativas de nuestro tema de estudio.
- Amplitud: la revisión realizada incorpora un número significativo de los trabajos desarrollados en nuestro tema de revisión.
- Rigor: la revisión y la narración de los resultados hallados en los estudios revisados no tiene sesgos que pongan en cuestión la credibilidad de la revisión.
- Estructuración: la revisión se presenta de forma ordenada y agrupada en temas.
- Pertinencia: los tópicos y temas que se revisan son los adecuados para contextualizar nuestro estudio y evidenciar los conocimientos y vacíos de conocimiento entorno a nuestra pregunta de investigación/ tema de revisión.
- Claridad: la narración de la revisión es correcta, gramatical y sintácticamente y la redacción es fluida y comprensible.
- Precisión: los términos y palabras utilizadas son precisas, no inducen a confusiones, se corresponden con el léxico técnico-académico pertinente al área de estudio, y los constructos novedosos se definen.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como resultado de las interacciones medicamentosas de los betalactámicos se encontró que las amoxicilinas no deben ser administradas con diclofenaco sódico porque reduce la concentración plasmática y tisular. Otra interacción es que provoca aumento de la excreción biliar de Ceftriaxona. (Flores et al., 2016). Los carbapenémicos provocan interacciones graves en su coadministración con el ácido valproico disminuyendo su acción y provocando convulsiones (Martínez, 2015). Por su parte el probenecid aumenta la concentración plasmática de las penicilinas. Los analgésicos no esteroideos aumentan la vida media de las penicilinas. Algunas penicilinas son incompatibles físicamente con aminoglucósidos, por lo cual, se tienen que administrar en forma separada (Vera, 2015; Pachori, Gothwal, & Gandhi, 2019).

Las interacciones medicamentosas de los betalactámicos a pesar de ser en escasos casos son importantes su conocimiento para realizar una evaluación riesgo beneficio. Lau, 2021, plantea que las interacciones farmacológicas se producen por diferentes mecanismos, como la farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas. Las primeras están referidas a las modificaciones causadas de un fármaco sobre el otro en procesos como la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las interacciones farmacéuticas están referidas a incompatibilidades propias del fármaco, ocasionando cambios físicos o químicos en éste, como turbidez o pérdida de actividad, respectivamente. En este último caso se puede citar la administración simultánea de ampicilina y amikacina, gentamicina y eritromicina, heparina y penicilina.

Otro estudio respalda las interacciones farmacodinámicas de los antibióticos en pacientes críticos, explicando que dentro de las más comunes se encuentra gentamicina-tobramicina y cefalotina, que producen una mayor nefrotoxicidad (sinergismo de suma), trimetoprim y sulfametoxazol que tienen una mayor actividad antimicrobiana en conjunto que en separado (sinergismo de potenciación), y la administración simultánea de anticoagulantes orales y vitamina K, que reduce el efecto del anticoagulante (Martínez, Guevara & Moreno, 2018).

Por su parte Flecha, 2015 plantea que los datos in vitro sugieren que la combinación de imipenem+cilastatina y aminoglucósidos proporciona actividad aditiva o sinérgica frente a los enterococos, *S. aureus*, y *Listeria monocytogenes*. Sin embargo, estos antibióticos no deben

administrarse o mezclarse entre sí, ya que pueden ser química y físicamente incompatibles, y se desactivan cuando se mezclan. Así mismo, los carbapenémicos son potentes inductor de la síntesis de betalactamasas, por lo que no es recomendable su combinación con otros betalactámicos

Al identificar los betalactámicos más utilizados en los pacientes críticos se encontró que fueron las cefalosporinas de tercera generación, carbapenem, el imipenem y la Piperacilina/Tazobactam (Suarez Y Gudiol, 2019; Astocondor, 2018). Estos medicamentos son los más usados por su acción contra la betalactamasa y por su sensibilidad a bacterias intrahospitalarias. Los autores García, Nez, Villaseñor, y Domínguez, (2021), plantean que en infecciones intrahospitalarias se usa la terapia empírica con un solo agente antimicrobiano con ceftriaxona, quinolona, ampicilina + sulbactam o ertapenem. En otros casos de infección con bacteria multirresistente, se utilizan combinaciones como ceftazidima / cefepima; imipenem/meropenem; Piperacilina-tazobactam + un aminoglucósido y fluoroquinolonas + vancomicina / linezolid.

Otro estudio realizado por Esteve et al., 2019, plantea que los Betalactámicos se utilizan especialmente para combatir las infecciones por gramnegativos. Ante la sospecha de infecciones por las *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias, se observa que dosis convencionales de meropenem en perfusión continua son suficientes para lograr el objetivo de tratamiento. Sin embargo, se requerirían dosis superiores de piperacilina/tazobactam.

En cuanto a la importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética en el paciente grave se encontró que la relación PK/PD es la dosis-efecto del medicamento, que realmente es lo que se quiere mejorar para la erradicación de la infección. Otro aspecto a tener en cuenta será optimizar las terapias antibióticas y prevenir futuras resistencias. El conocimiento de la relación PK/PD es de vital importancia para predecir la respuesta de dosis de antibióticos frente a microorganismos concretos, lo que se traducirá en la elección de las dosis que optimizarán los resultados clínicos y microbiológicos (Barreto et al., 2021; Abdulla et al., 2021; Schouwenburg et al., 2021; Roger & Louart, 2021; Chai et al., 2020).

Abdulla et al., 2020 plantearon que se está realizando el ensayo DOLPHIN, un estudio multicéntrico con resultados clínicos como punto final, ellos buscan mostrar la importancia del monitoreo de los betalactámicos y fluoroquinolonas en pacientes críticos. Aunque varios estudios han informado un mejor resultado cuando el tratamiento con betalactámicos alcanza

los objetivos farmacodinámicos, según la monitorización. Sin embargo, estos efectos positivos nunca han sido confirmado.

Estos resultados coinciden con el estudio realizado por Pérez, 2022 que expresa que el estudio de los parámetros de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) cada vez se consideran más importantes, no solo para administrar una dosis correcta y evitar toxicidad en caso de sobredosificación o en caso de administrar una dosis infra terapéutica, sino también, aunque más estudiado con el uso de antibióticos, para evitar el desarrollo de cepas mutantes que puedan condicionar el fracaso de un determinado tratamiento para otros pacientes en el futuro. La eficacia y la toxicidad de los fármacos está relacionada con su concentración en sangre. Su correcta administración supone en muchos casos un verdadero reto. A las posibles alteraciones en la farmacocinética propias del paciente crítico

Dentro de las reacciones adversas de los betalactámicos las más frecuentes encontradas en los resultados fueron neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipoalbuminemia y son los mayores responsables de reacciones de hipersensibilidad o alergias. A pesar de que sus reacciones adversas son muy escasas se deben vigilar la aparición de estas reacciones y evitarlas (Roger & Louart, 2021; Abdulla et al., 2021; Liu et al., 2021). Uno de los betalactámicos más estudiados en adultos en estado crítico es la Cefepima, varios estudios han informado que la concentración sérica media de cefepima que se encontraron entre 36 mg/L y 63 mg/L fueron neurotóxicos. Parece, al menos con la cefepima, que la neurotoxicidad no solo puede estar relacionada con concentraciones episódicas supraterapéuticas, sino también con el factor de exposición en la duración de la terapia (Barreto et al., 2021)

Las concentraciones asociadas con toxicidad de betalactámicos y, preferiblemente, la toxicidad sería fácilmente medible. A la fecha, hay muy poca información disponible sobre la toxicidad de los antibióticos betalactámicos y su relación dosis-respuesta. Otra de las reacciones adversas conocidas de los betalactámicos son hipersensibilidad, nefrotoxicidad, mielotoxicidad, neurotoxicidad, hepatotoxicidad e infección por *Clostridioides difficile*. De estas reacciones adversas, la evidencia de una relación exposición-respuesta es más fuerte para la neurotoxicidad. Las concentraciones de betalactámicos están relacionadas con una disminución de la función renal. De hecho, los antibióticos betalactámicos son predominantemente renales y la eliminación reducida conducirá a niveles séricos más altos (Dhaese, Hoste, & De Waele, 2022).

El estudio realizado por Mejía et al., (2021) coincide con los resultados encontrados y describen que los betalactámicos son seguros desde el punto de vista renal, sin embargo, se han relacionado con el 55% de los casos de nefritis intersticial inducida por antibióticos. Dentro de las cefalosporinas, la cefazolina y la ceftriaxona son las que más se han implicado en la IRA, más en caso de haber comorbilidades como la diabetes (26.3%) o la hipertensión arterial (5.5%). En cuanto a la lesión hepática se observa un aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, se han reportaron también discrasias sanguíneas, como la agranulocitosis y la anemia aplásica. Se describieron reacciones adversas en el sistema nervioso con casi todos los betalactámicos, excepto el aztreonam. Las lesiones dermatológicas más frecuentes son urticarias y angioedema. La anafilaxia se ha descrito con los betalactámicos siendo responsables hasta de un 81% de los casos.

5. CONCLUSIONES

Los pacientes críticos en general tienen una particularidad y es la polifarmacia que está presente en el tratamiento de enfermedades graves y que puedan surgir interacciones medicamentosas por el uso concomitante de estos medicamentos.

Después de realizar el estudio se llega a las siguientes conclusiones:

1. Las interacciones medicamentosas de los antibióticos betalactámicos en los pacientes críticos a pesar de no ser muy frecuentes se pudo constatar el uso concomitante con los AINES, medicamentos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, amikacina y probenecid. Las interacciones más frecuentes encontradas en el estudio fueron neurotoxicidad, nefrotoxicidad, disminución de las concentraciones plasmáticas de algunos de estos medicamentos y el aumento de las concentraciones plasmáticas de los betalactámicos.
2. Los betalactámicos más usados en las unidades de cuidados intensivos son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los carbapenem, aztreonam y la piperacilina con tazubactam, estos son antimicrobianos de amplio espectro capaces de destruir los antibióticos más resistentes, por tal motivo son los más utilizados en las infecciones en estos pacientes críticos que presentan gran variedad de gérmenes nosocomiales.
3. La importancia de la relación farmacodinámica/farmacocinética PK/PD es que sirve para predecir la respuesta de la dosis de determinados antibióticos frente a microorganismos concretos, lo que permite la elección de las dosis óptima y disminuir los efectos secundarios, y minimizar la aparición de variantes de resistencia.
4. Las reacciones adversas más importantes de los betalactámicos encontradas en el estudio varían desde las reacciones alérgicas, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, trastornos de coagulación e hipoalbuminemia.

6. RECOMENDACIONES

Al personal de salud que prescribe la terapia antibiótica, tener en cuenta las interacciones medicamentosas de los antibióticos betalactámicos y su uso con otros medicamentos, estar alerta ante la aparición de cualquier reacción adversa que denote una interacción medicamentosa. Las bibliografías hablan de que un gran porcentaje de ingresos en los hospitales es causado por interacciones farmacológicas. Por lo que se insta al personal de salud a utilizar la relación farmacovigilancia/farmacocinética para dosificar la dosis óptima en cada paciente, evitar la resistencia de estos antibióticos y evitar las reacciones adversas más frecuentes dosis dependientes.

A los estudiantes de la maestría que continúen con las investigaciones encaminadas a buscar la mejor opción de tratamiento antibiótico no solo en el paciente crítico si no también en la población en general, incluyendo las dos poblaciones más vulnerables a estas interacciones que son los adultos mayores y los niños.

A los medios de comunicaciones difundir la importancia de no utilizar varios medicamentos con los betalactámicos para evitar estas interacciones y utilizar siempre la prescripción de antibióticos por el facultativo.

A las comunidades y pacientes en general educar para evitar el autoconsumo de antibióticos sin prescripción médica que solo aumenta la resistencia de las bacterias.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulla, A., Ewoldt, T., Hunfeld, N., Muller, A. E., Rietdijk, W., Polinder, S., van Gelder, T., Endeman, H., & Koch, B. (2020). The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC infectious diseases*, 20(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4781-x>
- Abdulla, A., Ewoldt, T., Purmer, I. M., Muller, A. E., Gommers, D., Endeman, H., & Koch, B. (2021). A narrative review of predictors for β -lactam antibiotic exposure during empirical treatment in critically ill patients. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 17(4), 3
- Abdul-Aziz, M. H., Alffenaar, J. C., Bassetti, M., Bracht, H., Dimopoulos, G., Marriott, D et al. 2020. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), & Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive care medicine*, 46(6), 1127–1153. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-159-368>.
- Alyahawi, A., Alrubaiee, G., & Alkaf, A. 2019. Evaluación del uso de Carbapenem entre pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en Saná, Yemen. *Revista Universal de Investigación Farmacéutica*; Vol 4, Num (6), pp: 30-34. Recuperado por DOI: <https://doi.org/10.22270/ujpr.v4i6.333>

- American Academy of Pediatrics. 2019. La historia de los antibióticos: ¿Qué significa el nombre? Immunizations & Infectious Diseases: An Informed Parent's Guide [pag web]. Parr 1. Recuperado de: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/treatments/Paginas/The-History-of-Antibiotics.aspx>
- Alós, J.I. 2015. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 20, (8), pp: 692-699. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-antibioticos-una-crisis-S0213005X14003413>
- Arango Díaz, A., López Berrío, S., Vera Núñez, D., Castellanos Sánchez, E., Rodríguez Sanabria, P., & Rodríguez Feitó, M. (2018). Epidemiología de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. *Acta Médica del Centro*, 12(3), 262-272. Recuperado de <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/923>
- Astocondor-Salazar, L. (2018). Betalactamasas: la evolución del problema. *Revista Peruana De Investigación En Salud*, Vol 2, Num (2), pp: 42–49. Disponible en: <https://doi.org/10.35839/repis.2.2.224>
- Avedillo-Salas, A. (s.f). Reacciones adversas a medicamentos y la importancia de notificarlos. *Colegio Oficial Farmaceuticos Zaragoza*. parr: 17-19. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-amedicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
- Azanza Perea, J.R., 2021. Anfotericina B liposomal: farmacología clínica, farmacocinética y farmacodinamia, *Revista Iberoamericana de Micología*, 38, (2), pp: 52-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.02.004>
- Barreto, E. F., Webb, A. J., Pais, G. M., Rule, A. D., Jannetto, P. J., & Scheetz, M. H. (2021). Setting the Beta-Lactam Therapeutic Range for Critically Ill Patients: Is There a Floor or Even a Ceiling?. *Critical care explorations*, 3(6), e0446. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000446>

- Bohorquez C., Mendoza X., De la Hoz J., Fontalvo K., Gravini M., Macias K., Hernandez L. (2021). Interacciones farmacológicas en unidad de cuidados intensivos: una revision sistematica. *Revista cuidado y ocupación humana*.10, (I), pp:58-70. Disponible en: https://revistas.unipamplona.edu.co/ojs_viceinves/index.php/COH/article/view/4648
- Bowen A, Gutiérrez J, Quinde A, Zambrano M, Fajardo J, & Moreira K. 2019. Estudio Observacional: Uso de Antimicrobianos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de SOLCA Guayaquil-Ecuador. *Rev. Oncol. Ecu* ;29(3):165-178. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140775/document-22.pdf>
- Briones-Lara, S.; Saldaña-Flores, E.; Díaz-Ramos, G.; Valadez-Botello, R.D.; Islas-Esparza, F.J.; del Carmen Palacios-Saucedo, L.A.; García-Cabello, G.; Montero-Cantú, R.; González-Ruvalcaba, C.A.; González-Cano, R.; Muñoz-Maldonado, J.R.; Solórzano-Santos, G.E. (2017). Evaluación del uso de antibióticos e impacto de una intervención dirigida a modificar la conducta prescriptiva en profilaxis quirúrgica en 6 hospitales del área metropolitana de Monterrey. *Cirugía y Cirujanos*, 85(6),459-470.[fecha de Consulta 21 de Julio de 2022]. ISSN: 0009-7411. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66253812001>
- Chai, M. G., Cotta, M. O., Abdul-Aziz, M. H., & Roberts, J. A. (2020). What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit?. *Pharmaceutics*, 12(7), 638. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070638>
- Carrasco, J. P., Amador, J. S., Morales, Á.A., & Cortés, C. P. (2017). Evaluación terapéutica de infusiones prolongadas de antibióticos B-lactámicos en el tratamiento y manejo del paciente crítico. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, Vol 5; Num (2), pp: 88-95. ISSN: . Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=496053942002>
- Comité Nacional de Alergia, 2019. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*, ;117, (1), pp:S24-S36. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_reacciones-alergicas-a-betalactamicos-en-pediatria-recomendaciones-para-su-diagnostico-y-tratamiento-83.pdf

- Cuba-Fuentes, S., 2020. ¿Qué es la polifarmacia y como evitarla? Essalud pag web. Parr; 3. Disponible en: [http://portal.essalud.gob.pe/index.php/2021/03/13/que-es-la-polifarmacia-y-como-evitarla/#:~:text=Este%20problema%20recibe%20el%20nombre,f%C3%A1rmaco%20es%20alterado%20por%20otro\).](http://portal.essalud.gob.pe/index.php/2021/03/13/que-es-la-polifarmacia-y-como-evitarla/#:~:text=Este%20problema%20recibe%20el%20nombre,f%C3%A1rmaco%20es%20alterado%20por%20otro).)
- Charco Roca, L. M., Jiménez Vizuete, J. M., & Ayelo Navarro, A. (2020). Estrategias de optimización de uso de betalactámicos: La importancia de conocer las particularidades fisiopatológicas del paciente crítico. *Revista Electrónica AnestesiaR*, 11(9), 3. <https://doi.org/10.30445/rear.v11i9.786>
- Dhaese, S., Hoste, E. A., & De Waele, J. J. (2022). Why We May Need Higher Doses of Beta-Lactam Antibiotics: Introducing the 'Maximum Tolerable Dose'. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 889. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070889>
- Esteve-Pitarch, E., Padullés-Zamora, A., Maisterra-Santos, K., Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge, Colom-Codina, H., Cobo-Sacristán, S. 2019. OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion. *Rev Farmacia Hospitalaria*. Vol 43, Num (5): pp: 151-7. DOI: 10.7399/fh.11170
- Flechas Antolinez, M.T. 2015. Revisión bibliográfica de las interacciones de los carbapenémicos y su relación con la utilización clínica. Monografía. Corporación Tecnológica de Bogotá Programa de Regencia de Farmacia. Bogotá. Colombia. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/4608/Trabajo%20Monografia.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Flores, J.M., Ochoa, M.G., López, L.L., Trejo, E.A., & Morelos, A.G. 2016. Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos. *Rev ADM*. Vol 73, Num (5), pp:227-234. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68471>

- García-Luna, A., Nez-Esquivel, V. H., Villaseñor-Díaz, R., & Domínguez-Carrillo, L. G. (2021). Indicaciones de Uso y Modificación de Antibióticos en Paciente Graves. *Revista De Medicina Clínica*, 5(2), 311052105022. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4749349>
- García Milián, A.J., Galindo Reymod, K, Morales Pérez, M., & León Cabrera, P. (2016). Farmacovigilancia hospitalaria. *Revista Cubana de Oftalmología*, 29(4), 688-695. Recuperado en 21 de agosto de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000400010&lng=es&tlng=es.
- García Henao, J. P., García Ríos, J. M., Naranjo Arango, Y. A., Grajales Rojas, J., & Vinasco Sánchez, L. G. (2021). Uso de antibióticos y resistencia antimicrobiana en la unidad de cuidado intensivo neonatal. *Revista Médica De Risaralda*, 27(2). <https://doi.org/10.22517/25395203.24631>
- Gómez, J., Bonillo, C., Humberto Navarro, L., Hernández, A., & García Vázquez, E. (2017). Estrategias para optimizar el uso de antibióticos en los hospitales. *Revista Española de Quimioterapia*, 30(3), 169–176.
- González Mendoza, J., Maguiña Vargas, C., & González Ponce, F.M. (2019). La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peruana*, 36(2), 145-151. Recuperado en 25 de julio de 2022, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000200011&lng=es&tlng=es.
- Hamon, A., Bastides, F., & Lefort, A 2021. Betalactámicos, *Tratado de Medicina*, 25, (2), 1-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(21\)45119-6](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(21)45119-6).
- Homero, G. E. 2012. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol 23, Num 1, pp; 31-35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-polifarmacia-morbilidad-adultos-mayores-S0716864012702705>
- Lau Gamonal, M. E. (2021). “Interacciones farmacológicas en las prescripciones médicas del distrito de Guadalupe 2019”. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de Trujillo. Perú.

- Disponible en:
https://www.lareferencia.info/vufind/Record/PE_04983980ea293cf8d092adeb3496a3b1
- Lee, J. 2020. Generalidades sobre la farmacocinética. Manual MSD. Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/generalidades-sobre-la-farmacocin%C3%A9tica>
- Lynch, S. 2019. Interacciones farmacológicas. [En línea] MANUAL MSD. Versión para profesionales. Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/factores-que-afectan-la-respuesta-a-los-f%C3%A1rmacos/interacciones-farmacol%C3%B3gicas?query=interacciones%20farmacol%C3%B3gicas>
- Lopardo, H. Á. 2020. Antibióticos. Clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). Facultad de Ciencias Exactas, pp: 1-191. ISBN: 978-950-34-1914-4. Disponible en:
http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/103061/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- López Gamboa, Y., Gamboa Pellicier, Y., Rodríguez Cantillo, Y., & Artega Yanez, Y. L. (2022). Resistencia Microbiana a los Antibióticos: un Problema de Salud Creciente. *Revista Científica Hallazgos21*, 7(1), 103–114. Recuperado a partir de <https://revistas.pucese.edu.ec/hallazgos21/article/view/562>
- Liu, J., Zhang, S., Huang, S., Chen, Y., Zhang, L., Du, H., Wang, T., Liu, Y., Xu, Y., & Chen, D. (2021). Rationality of Time-Dependent Antimicrobial Use in Intensive Care Units in China: A Nationwide Cross-Sectional Survey. *Frontiers in medicine*, 8, 584813. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.584813>
- Maurizi, D., Lamponi Tappatá, L., Spadaro, M.L., Fuks, V., Lamot, L et al. (2019). Uso de β -lactámicos en pacientes críticos. Actualizaciones en sida e infectología. Buenos Aires.

volumen 27. número 100: pp: 52-60.
<https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/16/12>

Martínez, L., Guevara, J., & Moreno, L. (2018). ¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas? El transportador OATP1B1. *Farmacéuticos Comunitarios*, 28; 10(4):29-Recuperado de: doi:10.5672/FC.2173-9218

Martínez-Múgica, C. 2015. Interacciones potenciales de los antimicrobianos en la práctica clínica: consecuencias de la polimedición y la multirresistencia. *Rev Esp Quimioter*. Vol 28, Num (6), pp: 282-288. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_6_martinez.pdf

Mejía Londoño, L., García Bastos, J. L., Gómez Marín, D., Holguín Tamayo, A., Valencia Ortiz, N. L., Uribe Cárdenas, P.A et al. (2021). Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. *Medicina UPB*, Vol 40 Num (1), pp:55-64. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159066047016>

Mertens, D.M. (2010). *Research and Evaluation in Education and Psychology* (3rd Edition). SAGE Publications

Montero Espina, L., & Gutiérrez González, J. (2020). Resistencia Antimicrobiana; futuro de la medicina. *Discover Medicine*, 4(1), 59-62. Consultado de <https://www.revdiscovermedicine.com/index.php/inicio/article/view/204>

Organización Mundial de la Salud (OMS), (2020). Resistencia a los antibióticos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>

Palacín Nieto, V., Lara Palacín Nieto, L., Elu Escalante, M., Satrústegui Ollaquindia, L., Espinosa Capapey, P., Vintanel López, S. 2021. Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Revista Sanitaria de Investigación*, Vol. 2, Nº. 4, <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8055543>

Palavecino, M. 2017. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25, (3),pp 445-456. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.02.004>

- Pérez-Ricart, A., Gea-Rodríguez, E., Roca-Montañana, A., Gil-Máñez, E., & Pérez-Feliu, A. (2019). Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farmacia Hospitalaria*, 43(4), 128-133. Epub 14 de octubre de 2019. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11169>
- Poveda, N.V., Arévalo, N.E., Bernal, L.V., Agüero, M.E. (2022). Estudio de reacciones adversas de antibióticos al personal que labora en el centro de salud del municipio de tibaná y en el hospital regional de chiquinquirá. [Curso de Profundizacion]. Repositorio Institucional UNAD. <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/49582>.
- Ponce de León-Rosales, S., Arredondo-Hernández, R., & Yolanda López-Vidal, Y. (2015). La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *Gac Med Mex*; Vol:15, pp:681-9
- Pérez Esteban, F. (2022). Farmacocinética de la anidulafungina en pacientes críticos con Oxigenador de Membrana Extracorpórea. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia. España. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/83389>
- Pachori, P., Gothalwal, R., & Gandhi, P. (2019). Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & diseases*, 6(2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.001>
- Resurrección-Delgado, C., Chiappe-Gonzalez, A., Bolarte-Espinoza, J., Martínez-Dionisio, L., Muñante-Meneses, R., Vicente-Lozano, Y., Rondan-Guerrero, P., Chávarri-Velásquez, W., Álvarezcano-Berroa, J., & Montenegro-Idrogo, J. (2020). Uso de antibióticos en pacientes internados en un hospital nacional de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(4), 620-6. Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5073>
- Roger, C., & Louart, B. (2021). Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage?. *Microorganisms*, 9(7), 1505. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071505>

- Suárez, C., & Gudiol, F. 2019. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol 27, Num 2; pp: 116-129. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323>
- Song, J., Jongmans-Hochschulz, E., Mauder, N., Imirzalioglu, C., Wichels, A., Gerdt, G. (2020). The travelling particles: Investigating microplastics as possible transport vectors for multidrug resistant *E. coli* in the Weser estuary (Germany). *Science of the total Environment*, Vol 720. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137603>.
- Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. 2019. Interacciones medicamentosas con otros medicamentos. *Arch Argent Pediatr* ; Vol 117, Supl 1, pp:S24-S36. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n1a32.pdf>
- Schouwenburg, S., Wildschut, E. D., de Hoog, M., Koch, B., & Abdulla, A. (2021). The Pharmacokinetics of Beta-Lactam Antibiotics Using Scavenged Samples in Pediatric Intensive Care Patients: The EXPAT Kids Study Protocol. *Frontiers in pharmacology*, 12, 750080. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.750080>
- Stephany Barrera.2021. Las bacterias y su resistencia a los antibióticos. *Transferencia Tec*. <https://transferencia.tec.mx/2021/01/18/las-bacterias-y-su-resistencia-a-los-antibioticos/>
- Vera Carrasco, O. (2015). Uso de fármacos en el embarazo. *Revista Médica La Paz*, Vol 21, Num (2), pp: 60-76. Recuperado en 06 de agosto de 2022, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000200010&lng=es&tlng=es.
- Vyas, J.M. 2020. Resistencia a los antibióticos; *Enciclopedia Médica A.D.A.M.* [actualizado 15 jun. 2020]; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000957.htm>

8. ANEXOS

Anexo 1.

Tabla 1

Síntesis de los artículos incluidos en los Resultados y Discusiones

Nº	Autor, año	Título del Artículo	Tipo de Estudio	Variables De Estudio	Resultados
1.	Flores et al., 2016	Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos	Revisión bibliográfica	Interacciones de los betalactámicos	Las interacciones medicamentosas de los betalactámicos se encontraron que las amoxicilinas no deben ser administradas con diclofenaco sódico porque reduce la concentración plasmática y tisular y a su vez provoca aumento de la excreción biliar de Ceftriaxona
2.	Martínez, 2015	¿Conocemos todas las interacciones farmacológicas? El transportador OATP1B1	Revisión bibliográfica	Interacciones de los betalactámicos	Los carbapenémicos también producen interacciones graves en su coadministración con el ácido valproico disminuyendo su acción y provocando convulsiones
3.	Vera, 2015	Uso de fármacos en el embarazo	Revisión bibliográfica	Interacciones de los betalactámicos	El probenecid aumenta la concentración plasmática de las penicilinas. Los analgésicos no esteroideos aumentan la vida media de las penicilinas.
4.	Pachori, Gothwal, Y Gandhi, 2019	Aparición de resistencia a antibióticos Pseudomonas aeruginosa en unidad de cuidados intensivos; una revisión crítica	Revisión bibliográfica	Interacciones de los betalactámicos	Algunas penicilinas son incompatibles físicamente con aminoglucósidos, por lo cual, se tienen que administrar en forma separada

5.	Lau, 2021	Interacciones farmacológicas en las prescripciones médicas del distrito de Guadalupe 2019	Descriptivo, transversal y prospectivo	Interacciones de los betalactámicos	Las interacciones farmacéuticas están referidas a incompatibilidades propias del fármaco, ocasionando cambios físicos o químicos en éste, como turbidez o pérdida de actividad, respectivamente. En este último caso se puede citar la administración simultánea de ampicilina y amikacina, gentamicina y eritromicina, heparina y penicilina
6.	Martínez, Guevara Y Moreno, 2018	Interacciones potenciales de los antimicrobianos en la práctica clínica: consecuencias de la polimedicación y la multirresistencia	Estudio retrospectivo	Interacciones de los betalactámicos	Las interacciones medicamentosas farmacodinámicas más comunes se encuentra gentamicina-tobramicina y cefalotina, que producen una mayor nefrotoxicidad (sinergismo de suma), trimetoprim y sulfametoxazol que tienen una mayor actividad antimicrobiana en conjunto que en separado (sinergismo de potenciación), y la administración simultánea de anticoagulantes orales y vitamina K, que reduce el efecto del anticoagulante
7.	Flecha, 2015	Revisión bibliográfica de las interacciones de los carbapenémicos y Su relación con la utilización clínica	Revisión bibliográfica	Interacciones de los betalactámicos	Los datos in vitro sugieren que la combinación de imipenem+cilastatina y aminoglucósidos proporciona actividad aditiva o sinérgica frente a los enterococos, S. aureus, y Listeria monocytogenes. Sin embargo, estos antibióticos no deben administrarse o mezclarse entre sí, ya que pueden ser química y físicamente incompatibles, y se desactivan cuando se mezclan. Así mismo, los carbapenémicos son potentes inductor de la síntesis de betalactamasas, por lo que no es recomendable su combinación con otros betalactámicos
8.	Suarez Y Gudiol, 2019	Antibióticos betalactámicos	Revisión bibliográfica	Betalactámicos más utilizados en los pacientes críticos	Los betalactámicos más utilizados en los pacientes críticos se encontró que fueron las cefalosporinas de tercera generación, carbapenem, el imipenem y la Piperacilina/Tazobactam
9.	Astocondor, 2018	Betalactamasas: la evolución del problema	Revisión bibliográfica	Betalactámicos más utilizados en los pacientes críticos	En infecciones intrahospitalarias se usa la terapia empírica con un solo agente antimicrobiano con ceftriaxona, quinolona, ampicilina + sulbactam o ertapenem. En otros casos de infección con bacteria multirresistente, se utilizan combinaciones como ceftazidima / cefepima; imipenem/meropenem; Piperacilina-tazobactam + un aminoglucósido y fluoroquinolonas + vancomicina / linezolid.
10.	García, Nez, Villaseñor, y Domínguez, (2021),	Indicaciones de Uso y Modificación de Antibióticos en Paciente Graves	Estudio observacional y prospectivo	Betalactámicos más utilizados en los pacientes críticos	Ante la sospecha de infecciones por microorganismos con concentraciones mínimas inhibitorias elevadas como las Pseudomonas aeruginosa o enterobacterias, se observa que dosis convencionales de meropenem en perfusión continua son suficientes para lograr el objetivo de tratamiento. Sin embargo, se requerirían dosis superiores de <u>piperacilina/tazobactam</u>

11.	Esteve et al., 2019	OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua	Estudio clínico prospectivo	Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética	Se encontró que la relación PK/PD es la dosis-efecto del medicamento, que realmente es lo que se quiere mejorar para la erradicación de la infección
12.	Barreto et al., 2021	Establecimiento del rango terapéutico de betalactámicos para pacientes en estado crítico: ¿hay un piso o incluso un techo?	Revisión bibliográfica	Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética	El conocimiento de la relación PK/PD es básica para predecir la respuesta de dosis determinadas de antibióticos frente a microorganismos concretos, lo que se traducirá en la elección de las dosis que optimizarán los resultados clínicos y microbiológicos
13	Abdulla et al., 2021	Una revisión narrativa de los predictores de la exposición a antibióticos β-lactámicos durante el tratamiento empírico en pacientes críticos	Revisión bibliográfica	Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética	Varios estudios han informado un mejor resultado cuando el tratamiento con betalactámicos alcanza los objetivos farmacodinámicos. Sin embargo, estos efectos positivos nunca han sido confirmado
14.	Schouwenburg et al., 2021	La farmacocinética de los antibióticos betalactámicos utilizando muestras recolectadas en pacientes pediátricos de cuidados intensivos: el protocolo del estudio EXPAT Kids	Estudio farmacocinético y farmacodinámico exploratorio monocéntrico	Reacciones adversas de los betalactámicos	Dentro de las reacciones adversas de los betalactámicos las más frecuentes encontradas en los resultados fueron neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipoalbuminemia y son los mayores responsables de reacciones de hipersensibilidad o alergias
15	Roger & Louart, 2021	Toxicidad de betalactámicos en la unidad de cuidados intensivos: ¿un daño colateral subestimado?	Revisión bibliográfica	Reacciones adversas de los betalactámicos	A pesar de que sus reacciones adversas son muy escasas se deben vigilar la aparición de estas reacciones y evitar en muchos casos la aparición de estas
16	Chai et al., 2020	¿Cuáles son los enfoques actuales para optimizar la dosificación de antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos?	Revisión bibliográfica	Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética	La elección de las dosis que optimizarán los resultados clínicos y microbiológicos

17	Abdulla et al., 2020	El efecto de la monitorización de fármacos terapéuticos de betalactámicos y fluoroquinolonas en el resultado clínico en pacientes en estado crítico: el protocolo de ensayo DOLPHIN de un ensayo controlado aleatorio multicéntrico	Ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico	Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética	La farmacodinámica y la farmacocinética en el paciente grave se encontró que la relación PK/PD es la dosis-efecto del medicamento
18	Liu et al., 2021	Racionalidad del uso de antimicrobianos dependientes del tiempo en unidades de cuidados intensivos en China: una encuesta transversal nacional	Encuesta transversal a nivel nacional	Betalactámicos más utilizados en los pacientes críticos	Uno de los betalactámicos más estudiados en adultos en estado crítico es la Cefepima, varios estudios han informado que la concentración sérica media de cefepima que se encontraron entre 36 mg/L y 63 mg/L fueron neurotóxicos.
19	Pérez, 2022	Farmacocinética de la anidulafungina en pacientes críticos con Oxigenador de Membrana Extracorpórea	Estudio ex vivo	Importancia de la farmacodinámica y la farmacocinética	Los parámetros de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) cada vez se consideran más importantes, no solo para administrar una dosis correcta y evitar toxicidad en caso de sobredosisificación o infra tratar en caso de administrar una dosis infra terapéutica, sino también, aunque más estudiado con el uso de antibióticos, para evitar el desarrollo de cepas mutantes que puedan condicionar el fracaso de un determinado tratamiento para otros pacientes en el futuro.
20	Barreto et al., 2021	Establecimiento del rango terapéutico de betalactámicos para pacientes en estado crítico: ¿hay un piso o incluso un techo?	Revisión bibliográfica	Reacciones adversas de los betalactámicos	Parece, al menos con la cefepima, que la neurotoxicidad no solo puede estar relacionada con concentraciones episódicas supratrapéuticas, sino también con el factor de exposición en la duración de la terapia
21	Dhaese, Hoste, & De Waele, 2022	Por qué es posible que necesitemos dosis más altas de antibióticos betalactámicos: presentamos la 'dosis máxima tolerable	Revisión bibliográfica	Reacciones adversas de los betalactámicos	Las concentraciones de betalactámicos están relacionadas con una disminución en función renal. De hecho, los antibióticos betalactámicos son predominantemente renales y la eliminación reducida conducirá a niveles séricos más altos

22	Mejía et al., (2021)	Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema	Revisión bibliográfica	Reacciones adversas de los betalactámicos	Se han relacionado con el 55% de los casos de nefritis intersticial inducida por antibióticos. Dentro de las cefalosporinas, la cefazolina y la ceftriaxona son las que más se han implicado en la IRA, más en caso de haber comorbilidades como la diabetes (26.3%) o la hipertensión arterial (5.5%). En cuanto a la lesión hepática se observa un aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, se han reportaron también discrasias sanguíneas, como la agranulocitosis y la anemia aplásica
----	----------------------	---	------------------------	---	--

Anexo 2 Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	MESES				
	FEBRERO	MARZO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
Presentación de tema de plan de titulación					
Introducción					
Material y método					
Asesorías					
Revisión bibliográfica					
Resultados					
Discusión					
Conclusiones					
Recomendaciones					
Referencias bibliográficas					

Anexo 3. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
RECURSOS			
MATERIALES			
Útiles de escritorio	6	0.50	3,00
Lapiceros	4	0.50	2,00
Impresiones	400	0.10	40,00
CD	2	2.50	5,00
Anillado	2	4,50	9,00
SUBTOTAL			59,00
RECURSOS			
LOGISTICOS			
Búsqueda en internet	5	60,00	300,00
Refrigerios	30	3,00	90,00
Revisión de Abstract	2	20,00	40,00
SUBTOTAL			430,00
TOTAL			597,50