

Carbapenémicos y monobactámicos

Dr. EDMUNDO RIVERO ARIAS,¹ Dra. MARÍA LUISA HERRERA TORRES,² Dra. HILEV LARRONDO MUGUERCA,³
Dr. DAVID LOZANO VALDÉS³ Y Dr. DAVID LEÓN PÉREZ³

RESUMEN

Se hace una revisión y actualización de los antibióticos del grupo de los carbapenémicos y monobactámicos, se hace énfasis en algunos aspectos como espectro antibacteriano, utilidad clínica, estructura química y otros. Se señalan las diferencias entre los diversos fármacos que conforman estos grupos.

Descriptor DeCS: CARBAPENEMOS; MONOBACTAMOS; IMPENEM/uso terapéutico; INFECCIONES URINARIAS/quimioterapia; NEUTROPENIA/quimioterapia; INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO/quimioterapia; AZTREONAM/uso terapéutico; INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Más de 50 años transcurrieron desde que fuera descubierto el primero de los β -lactámicos, la penicilina, hasta la aparición, en la década del 80, de novedosos antimicrobianos, los monobactámicos y los carbapenémicos, en un intento de la humanidad por ampliar el espectro y la eficacia de los antibacterianos hasta entonces conocidos y motivada también por la aparición de cepas multirresistentes.

Los carbapenémicos más conocidos son el imipenem y el meropenem, aunque actualmente se encuentran en fase experimental algunos derivados de este grupo, los más sobresalientes son el panipenem y el biapenem.

Dentro de los monobactámicos, el más utilizado es el aztreonam, aunque existen otros como el tigemonam y el caromonam, que comienzan ya a ser introducidos en el mercado por su actividad esencialmente contra gérmenes gramnegativos.¹

CARBAPENÉMICOS

Más de 40 miembros de este grupo han sido aislados recientemente producto de la fermentación de varias cepas de *Streptomicetos*, sin embargo, los más co-

nocidos y probados de ellos son la tienamicina, el imipenem y el meropenem, todos potentes inhibidores de las betalactamasas. La primera es muy inestable desde el punto de vista clínico, lo que hace limitado su uso, el imipenem y el meropenem son mucho más estables, pero el imipenem es degradado por la dehidropeptidasa del riñón, por lo que debe ser unido al compuesto cilastatina un inhibidor de esta enzima para aumentar su vida media.

IMPENEM

El N-Formimidooiltienamicina es un carbapenémico derivado del *Streptomicetes cattleyar* con un rango amplísimo de actividad antimicrobiana, es resistente a las betalactamasas de los gramnegativos y grampositivos, en particular aquellas mediadas por plásmidos.¹

La concentración sérica pico es de 21-58 Fg/mL, la vida media de eliminación sérica es de una hora y el 20 % de la droga se une a las proteínas del plasma. Se excreta por los riñones del 70-80 %, aunque no se observan concentraciones urinarias elevadas, ya que la droga se hidroliza en el túbulo proximal por la enzima dehidropeptidasa y produce metabolitos nefrotóxicos.¹⁻³

¹ Especialista de I Grado en Neurología. Médico Intensivista. UCIMP.

² Especialista de I Grado en Cardiología. Médico Intensivista. UCIMP.

³ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Médico Intensivista. UCIMP.

MEROPENEM

Es un novedoso y potente antibiótico de amplio espectro, cuya eficacia ha sido probada en varios estudios, es tolerado muy bien por el niño y el adulto, incluso en altas dosis, con muy pocos efectos secundarios como náuseas y vómitos; la administración endovenosa de hasta 6 g diarios se utiliza en los casos de meningitis en el adulto.

El meropenem es estable ante la dehidropeptidasa renal humana y a diferencia del imipenem no necesita la administración conjunta de un inhibidor de esta enzima como la cilastatina, además, tiene una rápida acción bactericida de amplio espectro que cubre a grampositivos, gramnegativos, aerobios y anaerobios, gérmenes resistentes a la tercera generación de cefalosporinas y se utiliza por vía endovenosa e intra-muscular con buenos resultados.^{1,4,5}

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

B. melitensis, *L.monocytogenes*, *L. pneumophila*, *N. asteroides*, *Yersinia*, *M. fortuitum*, *Fusobacterias*, *Veillonella*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Clostridium excepto C. Perfringens*, *Klebsiella spp*, *E. coli*, *B. fragilis*, *S. epidermidis* y contra todas las *Pseudomonas excepto la maltophila y cepacia*.^{4,5}

ORGANISMOS RESISTENTES AL IMPENEM

A pesar de ser un potente antimicrobiano que cubre bacterias grampositivas, gramnegativas y gérmenes anaerobios, existen gérmenes resistentes a su uso, entre ellos: *S. faecium*, *P. maltophila*, *Staphylococcus* y *Pneumococcus penicilinorresistente* y *C. difficile*.⁵

CARBAPENÉMICOS EN LA SEPSIS INTRAABDOMINAL

Los carbapenémicos como el meropenem y el imipenem han sido utilizados como monoterapia en la sepsis intraabdominal con muy buenos resultados, y existen estudios que los colocan al mismo nivel que la combinación de cefotaxime y metronidazol y la clindamicina con tobramicina.⁶⁻¹⁰

CARBAPENÉMICOS EN LA SEPSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los carbapenémicos son altamente efectivos *in vitro* contra los microorganismos patógenos causantes de

meningitis. Ambos, el imipenem y el meropenem penetran el líquido cefalorraquídeo (LCR) con las meninges inflamadas. Se sugiere limitar el uso del imipenem en el tratamiento de la meningitis por la alta frecuencia de convulsiones (superior al 33 %), incluso en pacientes sin antecedentes, sin embargo cada día son más los autores que lo recomiendan, sobre todo en la meningitis por *Pneumococo*, una vez que falle el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación. El meropenem en particular es similar a la cefotaxima en la terapéutica de estas afecciones, no causa convulsiones y es efectivo en la meningitis por *P. aeruginosa* multirresistentes.¹¹⁻¹³

CARBAPENÉMICOS EN LA SEPSIS URINARIA

El meropenem y el imipenem han sido utilizados en el tratamiento de la sepsis urinaria complicada con muy buenos resultados, sus dosis respectivas son de 500 mg /8h y 50 mg/6h EV.^{10,12,14,15}

CARBAPENÉMICOS EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

El uso del imipenem y el meropenem en el paciente inmunocomprometido ha sido avalado por varios autores, y ha sido comparado su empleo con la combinación de ceftazidima y amikacina, con iguales resultados que esta asociación y con menos complicaciones renales.^{5,10,12,16}

CARBAPENÉMICOS EN LA SEPSIS GINECOLÓGICA

Los carbapenémicos, especialmente el meropenem, por su amplia cobertura contra grampositivos, gramnegativos y anaerobios son medicamentos de elección en las sepsis obstétricas y ginecológicas complicadas; en estudios comparativos se ha demostrado la superioridad de la monoterapia carbapenémica sobre combinaciones de cefalosporinas y aminoglucósidos.^{7,10,12}

CARBAPENÉMICOS EN LA SEPSIS RESPIRATORIA

Los carbapenémicos se han recomendado en el tratamiento de la sepsis respiratoria, incluso en aquella concomitante con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por su efecto bactericida frente a *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter spp* y otras bacterias grampositivas; especialmente el

meropenem tiene una eficacia clínica similar a la ceftazidima y a la amikacina y tiene la ventaja de provocar menos efectos colaterales que el imipenem.^{10,17,18}

CARBAPENÉMICOS EN OTRAS SEPSIS GRAVES

Los carbapenémicos han sido usados también con magníficos resultados en las infecciones de la piel;^{2,12,18} el meropenem penetra en el tejido de las válvulas cardíacas, y es por lo tanto útil en la endocarditis infecciosa (EI).¹⁹ En estudios experimentales se ha demostrado su eficacia también en la endoftalmítis staphylocócica en el conejo,²⁰ se obtienen iguales resultados que con quinolonas y vancomicina.

COMPLICACIONES Y EFECTOS INDESEABLES

El imipenem ha sido señalado por la alta incidencia de convulsiones asociadas a su uso (más del 33 %) aun en pacientes sin antecedentes comiciales, esto ha sido más frecuente en pacientes con VIH positivo. Otras complicaciones de su uso son la insuficiencia renal leve y elevación de las enzimas hepáticas.^{2,3,5,21,22}

MONOBACTÁMICOS

Derivado del *Chromobacterium violaceum* es el aztreonam, un betalactámico monocíclico incluido en el arsenal terapéutico en la década del 80, su actividad se asemeja a la de los aminoglucósidos y es muy activo frente al *Gonococo* y el *H. influenzae*. Es un fármaco bien tolerado, no existe reacción cruzada en sujetos alérgicos a las penicilinas y cefalosporinas. La mayoría de los gérmenes grampositivos y anaerobios son resistentes al aztreonam.²²

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Especialmente activo contra el *Gonococo* y el *H. influenzae*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.²²⁻²³ Su espectro de acción alcanza también a *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Meningococo*, *Hafnia alvei*, *Serratia*, *E. coli*, *Providencia*, *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *Klebsiella* y *Morganella*.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los monobactámicos interfieren en la síntesis de la pared bacteriana, tanto de gramnegativos como de grampositivos, aunque con menos efectos en estos últimos, son bactericidas.²³

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad por vía oral de aztreonam es menor del 1 %, es utilizado como preparado para uso intravenoso o intramuscular y alcanza altas concentraciones plasmáticas en 30 minutos. Su vida media es 1,3 a 2 horas; en la ancianidad es de 2,7 horas aproximadamente, así como en enfermedades hepáticas; penetra bien en todos los tejidos incluso en las meninges, aún en ausencia de inflamación; también en tejido sinovial, hueso, próstata y en tracto respiratorio. Se excreta por el riñón.

CARUMONAM

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

P. aeruginosa, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *B. catharralis*, *P. cepacia* y *Yersinia*.

Tiene poco efecto frente a los grampositivos. Su vida media es de 1,4-2,3 h se elimina por el riñón en el 96 % y el resto por las heces fecales; en la insuficiencia renal su vida media se prolonga hasta 11 h.^{24,25}

TIGEMONAM

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Neisseria, *B. catharralis*, *H. influenzae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Citrobacter* y *Enterobacter*. La actividad contra gérmenes grampositivos es pobre.²⁶

La dosis habitual, así como los efectos colaterales y tóxicos en estos nuevos monobactámicos es objeto de estudio en nuestros días, se conoce de ellos, sobre todo la actividad *in vitro*, y en animales.²⁵⁻²⁷

AZTREONAM

AZTREONAM EN LAS INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Muestra utilidad en su empleo en las infecciones del tracto respiratorio debidas a gérmenes gramnegativos. Esto lo hace especialmente útil en la neumonía nosocomial producida habitualmente por este tipo de gérmenes, se prefiere su empleo al de los aminoglucósidos de menor difusión en el tejido pulmonar y más tóxicos.^{27,28}

AZTREONAM EN LA SEPSIS URINARIA

Ha demostrado ser un antimicrobiano eficaz en la sepsis urinaria del paciente hospitalizado, ya que estas

infecciones son a gérmenes gramnegativos como *E. Coli*, *K. Pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. aerógenes* y otros, que son causa de morbilidad y mortalidad significativa en estos casos. Algunos trabajos lo señalan superior a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos usados para este fin.^{22,29}

AZTREONAM EN LAS SEPSIS ORTOPÉDICAS

Por su capacidad de penetrar al hueso y a las articulaciones es el aztreonam una feliz elección para tratar las infecciones que ocurren en estos niveles; hay que tener en cuenta la frecuencia de la flora gramnegativa que invade el hueso en la sepsis posprótesis y en las fracturas de origen traumático, así como en la artritis piógena.³⁰

AZTREONAM EN LAS SEPSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica lo hace un medicamento a tener en cuenta en las sepsis del sistema nervioso central a gérmenes gramnegativos solo o combinado con otros antibacterianos.

AZTREONAM EN EL TRATAMIENTO DE OTRAS INFECCIONES

Es útil en el tratamiento de las úlceras de decúbito u otras infecciones a gérmenes gramnegativos que infectan la piel, aunque debe asociarse a otros antimicrobianos cuando se sospecha la presencia de grampositivos y anaerobios.

EFFECTOS COLATERALES E INDESEABLES

Rash cutáneo, vómitos, diarreas. Debe ser utilizado con precaución en la insuficiencia renal, aun cuando no es primariamente nefrotóxico. Puede provocar enterocolitis pseudomembranosa.³¹

DOSIS

En las infecciones graves puede administrarse de 1,5 a 2 g. Cada 8 h. por vía intravenosa. En las sepsis urinarias se pueden emplear 0,5 g. Cada 12 h.

SUMMARY

A review and up-to-dating about antibiotics from group of carbapenems and monobactams were performed. Authors emphasize on some

aspects, including antibacterial spectrum, clinical usefulness, chemical structure, and others. Differences between many drugs of this group, are signaled.

Subject headings: CARBAPENEMICS; MONOBACTAMICS; IMIPENEM/therapeutic use; URINARY INFECTIONS/drug therapy; NEUTROPENIA/drug therapy; RESPIRATORY TRACT INFECTIONS; AZTREONAM/therapeutic use; CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS/drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvin G, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. *Drug Saf* 1995;12(5):305-13.
2. Hirouchi Y, Naganuma H, Kawahara H, Okada R, Kamiya A, Inui K, et al. Preventive effect of betamiprom on nephrotoxicity and uptake of carbapenems in rabbit renal cortex. *Jpn J Pharmacol* 1994;66(1):1-6.
3. Tune BM. Renal tubular transport and nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: structure-activity relationships. *Miner Electrolyte Metabol* 1994;20(4):221-31.
4. Lambert HP, O. Grady FW. *Antibiotic and chemotherapy*. 6 ed. London: Churchill-Livingstone, 1992:72-80.
5. Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995;79(4): 745-59.
6. Wilson SE. Carbapenems: monotherapy in intra-abdominal sepsis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995;96:28-33.
7. Brismar B, Eklund AE, Nord CE. Immune response in patients with intraabdominal infection treated with carbapenems. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14(3):111-4.
8. Condon RE, Walker AP, Sirinek KR, White PW, Fabian TC, Nichols R, et al. Meropenem versus tobramycin plus clindamicin for treatment of intra-abdominal infection: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 1995;21(3): 544-50.
9. Huizinga WK, Warren BL, Baker LW, Valleur P, Pezet DM, Hoogkamp-Kaorstanjep JA, et al. Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Sppl A):179-89.
10. Norrby SR, Newels PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3 125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 (Sppl A): 207-23.
11. Klugman KP, Dagan R. Carbapenem treatment of meningitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1995;96:45-8.
12. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995;50(1):73-101.
13. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone, A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):85-97.
14. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995;21(1):86-92.
15. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):1-17.
16. Pérez C, Sirham M, Labarca J, Grevé G, Lira P, Oliva J, et al. Imipenem/cilastatina vs Cefotaxidima/amikacina para el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles. *Rev Med Chil* 1995;123(3):312-20.
17. Hamacher J, Vogel F, Lichey J, Kohl FV, Dowok K, Wendel H, et al. Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalized patients; a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin COPD Study Group. *J Antimicrob Chemoter.* 1995;36(Suppl A):121-33.
18. Mouton YJ, Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemoter* 1995;36(Suppl A):145-56.

19. Newson SW, Palsing J, Wells FC, Kelly HC. Penetration of meropenem into heart valve tissue. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A): 57-62.
20. Marrakchi-Benjaafar S, Cochereau I, Posidalo JJ, Carbon C. Systemic prophylaxis of experimental staphylococcal endophthalmitis: comparative efficacy of sparfloxacin, pefloxacin, imipenem, vancomycin and amikacin. *J Infect Dis* 1995;172(5):1312-6.
21. López-Gómez M, Mediavilla García JD, Duro Rufz G, Bianchi Llave JL. Convulsiones inducidas por imipenem en pacientes HIV positivos. *Enferm. Infect Microbiol Clin* 1995;13(9):571.
22. Ortega JJ, Geffner D, Salas R, Serrano AL. Mioclonias secundarias a imipenem. *Rev Neurol* 1995;23(124):1323.
23. Sykes RB, Bonner DP. Aztreonam the first monobactam. *Am J Med* 1985;78(2 A):2.
24. Fass RJ, Helsel VL. In vitro activity of carumonam. *Antimicrobial Agent Chemother* 1985;28:834-6.
25. Koeppe P, Hoffler D, Strobel KA. Pharmacokinetics and dose recommendations in renal failure. *Arzneimittelforschung* 1987;37: 65-9.
26. Rylander M, Gezelius L, Norby SR. Comparative in vitro activity of Tigemonam a new monobactam. *J Antimicrobial Chemother* 1988;22:307-13.
27. Neu HC. Current state of infectious disease. Potential areas of directed therapy with Aztreonam. *Am J Med* 1985;(2 A):77.
28. Kunkel ML. The new hospital antibiotics a rationale for their use. Resident and Staff Physician. Mass. General Hospital. 1987:551.
29. Childs SJ. Aztreonam in the treatment of urinary tract infection. *Am J Med* 1985;78(2 A):44.
30. Pribyl C. Aztreonam in treatment of serious orthopedic infectious. *Am J Med* 1985;78(2 A):51.
31. Neu HC. Aztreonam. El primer monobactámico. *Clin Med Norteam* 3, 1988:591.

Recibido: 14 de octubre de 1997. Aprobado: 25 de noviembre de 1997.
Dr. *Edmundo Rivero Arias*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.