

# Actualización Médica Periódica

Número 103

www.ampmd.com

Diciembre 2009

## ACTUALIZACIÓN EN FARMACOTERAPIA

Dr. José Agustín Arguedas Quesada

### CARBAPENEMES

#### Descripción general

Los carbapenemes pertenecen al grupo de los antibióticos beta-lactámicos. Al igual que las penicilinas, el anillo beta-lactámico está unido a un anillo de cinco componentes, pero en el caso de los carbapenemes es insaturado y con un átomo de carbono sustituyendo al azufre característico típico de las penicilinas. Estas características bioquímicas son responsables de que los carbapenemes compartan algunas características con otros agentes beta-lactámicos, como las penicilinas y las cefalosporinas, pero que también tengan algunas propiedades muy distintas de ellos.

Imipenem fue el único de los carbapenemes disponible por varios años. Recientemente se han agregado meropenem, ertapenem y doripenem. Estas nuevas moléculas tienen un grupo metilo en la posición 1 del anillo de 5 componentes, lo que les brinda estabilidad contra las dehidropeptidasas renales.

#### Mecanismo de acción

Las enzimas transpeptidasas catalizan la reacción que forma un enlace cruzado entre los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana; esta condición es necesaria para mantener la forma celular y prevenir la lisis por la presión osmótica elevada. Las isoenzimas transpeptidasas se encuentran en las proteínas fijadoras de penicilinas.

La estructura química de los agentes beta-lactámicos es muy similar a la del sustrato de las transpeptidasas, por lo que pueden unirse al sitio activo de esas isoenzimas, inactivándolas de forma irreversible. Como resultado, al inhibir la síntesis del peptidoglicano se interfiere con la estructura de la pared celular bacteriana, lo que conduce a la muerte bacteriana en aquellas que se encuentren en crecimiento activo y sintetizando la pared celular. La muerte celular está relacionada con hidrolasas, llamadas autolisinas, localizadas en la pared celular.

Los carbapenemes son muy resistentes a varios tipos de beta-lactamasas, incluyendo las de espectro amplio, pero son susceptibles a la hidrólisis por las metalo- $\beta$ -lactamasas, especialmente en el caso de meropenem. Puede existir resistencia cruzada entre los carbapenemes.

Los carbapenemes tienen un extenso espectro de actividad antibacteriana, que incluye a múltiples gérmenes gran positivos y gran negativos, aerobios y anaerobios, incluyendo a *Pseudomonas aeruginosa*. Las principales bacterias que no son cubiertas incluyen las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, *Enterococcus faecium*, *Clostridium difficile* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Se han detectado pequeñas diferencias en el espectro de los distintos carbapenemes. En general, imipenem es el que tiene mayor actividad contra los gérmenes gran positivos, meropenem tiene mayor actividad in vitro contra enterobacterias, mientras que ertapenem tiene menos actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*.

### Farmacocinética

Todos los carbapenemes se administran por la vía intravenosa; ertapenem también puede administrarse por la vía intramuscular. Tienen un extenso volumen de distribución. La penetración al sistema nervioso central es escasa en ausencia de inflamación. Ertapenem se liga bastante a las proteínas del plasma, especialmente a la albúmina, mientras que el ligado es bajo para las restantes.

Todos cruzan la placenta, pero debido a su escasa toxicidad, no están contraindicados durante el embarazo (categoría B).

El metabolismo hepático es limitado, por lo que entre 70 y 75% de la dosis administrada se elimina por la orina sin haber sufrido cambios. Por la misma razón, se requiere modificar los esquemas de dosificación en presencia de disfunción renal.

Imipenem es hidrolizado por las dehidropeptidasas renales; para inhibir esa reacción debe por lo tanto administrarse junto con cilastatina. Esta condición no ocurre con los demás compuestos de la clase.

**Cuadro nº 1**  
**Principales características farmacocinéticas de los carbapenemes**

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa, intramuscular	Intravenosa
Volumen de distribución	Extenso	Extenso	Extenso	Extenso
Penetración al SNC	Escasa en ausencia de inflamación	Escasa en ausencia de inflamación	Escasa en ausencia de inflamación	Escasa en ausencia de inflamación
Niveles potencialmente terapéuticos en el LCR	Sí	Sí		
Cruza la placenta	Sí	Sí	Sí	Sí
Ligado a las proteínas del plasma	15-25%	2%	95%	8%

Eliminación	La gran mayoría se elimina por la orina sin haber sufrido cambios	La mayoría se elimina por la orina sin haber sufrido cambios	La gran mayoría se elimina por la orina sin haber sufrido cambios	La mayoría se elimina por la orina sin haber sufrido cambios
Degradado por las dehidropeptidasas renales	Sí	No	No	No
Vida media	1 hora	1 hora	4 horas	1 hora
Modificación de la dosis en presencia de insuficiencia renal	Sí	Sí	Sí	Sí

### Indicaciones y dosificación

El uso de carbapenemes está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas severas ocasionadas por gérmenes sensibles en diferentes sitios, tales como infecciones intraabdominales y pélvicas, incluyendo apendicitis complicada y peritonitis, infecciones de la piel y los tejidos blandos, neumonía, infecciones del tracto urinario, meningitis, septicemia, y en el tratamiento empírico inicial de los pacientes neutropénicos febriles.

Tratando de reducir la aparición de resistencia, se recomienda que los casos de infecciones bacterianas de severidad leve o moderada, producidas por bacterias extrahospitalarias, sean inicialmente abordadas con antibióticos de espectro más reducido. Sin embargo, en los casos más severos, en los pacientes inmunocomprometidos, o en las infecciones adquiridas intrahospitalariamente en pacientes tratados previamente con antibióticos, puede ser apropiado el uso inicial empírico de un antibiótico de amplio espectro y con poca resistencia bacteriana, como es el caso de los carbapenemes, mientras los resultados de los cultivos puedan identificar el germen específico y su patrón de susceptibilidad.

Las dosis varían según el fármaco específico y el tipo de infección a tratar, así como de la función renal (cuadro 2).

**Cuadro n° 2.**  
**Dosis recomendadas de los carbapenemes**

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Dosis usual	0.5 g c/6 horas 1 g c/6-8 horas para P. aeruginosa	0.5 – 1 g c/8 horas Hasta 2 g c/8 horas para meningitis	1 g c/24 horas	0.5 g c/8 horas
Dosis con aclaramiento de creatinina entre 10 y 50 ml/min	250 mg c/6-12 horas	1 g c/ 12 horas	0.5 g c/24 horas	250 mg c/8-12 horas
Dosis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min	125 – 250 mg c/12 horas	0.5 g c/24 horas	0.5 g c/24 horas	No hay datos

## Efectos adversos

Al igual que con otros beta-lactámicos, los carbapenemes tienen un amplio índice terapéutico. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia con el uso de carbapenemes son flebitis, cefalea, vómitos, diarrea, glositis, candidiasis oral y náuseas. Otros efectos adversos menos frecuentes han sido fiebre, brote cutáneo, anafilaxia, dolor torácico, alteraciones en las pruebas de función hepática, neutropenia, convulsiones, colitis pseudomembranosa, entre otras.

## Precauciones e inconvenientes

Pueden ocurrir reacciones alérgicas cruzadas con otros beta-lactámicos. Por lo tanto, debe investigarse la historia de alergia a las penicilinas y a las cefalosporinas.

Todos los agentes beta-lactámicos en altas concentraciones pueden producir convulsiones; se cree que el mecanismo es porque se ligan al receptor GABA<sub>A</sub>. En el caso de los carbapenemes, el riesgo de convulsiones es mayor con el uso de imipenem, especialmente en los pacientes con meningitis, con lesiones neurológicas previas o con insuficiencia renal.

La inyección intramuscular de ertapenem es dolorosa, por lo que para aplicarlo debe reconstituirse con lidocaína.

Al igual que con muchos otros antibióticos de espectro amplio, el uso de carbapenemes puede asociarse con la posible sobrecrecimiento de bacterias no susceptibles, como *Clostridium difficile*.

Para el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* es recomendable la combinación con un aminoglicósido, con el objetivo de reducir la aparición de resistencia.

## Conclusión

Los carbapenemes son un recurso terapéutico muy valioso para el tratamiento de varios tipos de infecciones bacterianas severas y potencialmente mortales. Su amplio espectro de actividad las hace útiles en infecciones producidas por flora mixta o por gérmenes que son resistentes a muchos otros antibióticos.

A pesar de que imipenem se usa en terapéutica desde hace varios años, la tasa de resistencia bacteriana dichosamente sigue siendo baja. Por lo tanto, es muy importante que, para disminuir la aparición de resistencia y mantener su eficacia, su uso clínico se realice de una manera racional, restringido para tratar aquellas infecciones graves producidas por bacterias sensibles.

## Bibliografía complementaria

1. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:983-96.
2. Chen LF, Chopra T, Kaye KS. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:817-45.
3. Giamarellou H, Kaneñiakopoulou K. Current therapies for pseudomonas aeruginosa. *Crit Care Clin* 2008;24:261-78.
4. Mazuski JE, Solokin JS. Intra-abdominal infections. *Surg Clin N Am* 2009;89:421-37.
5. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.

6. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, et al. Antibiotic resistance: What's dosing got to do with it? Crit Care Med 2008;36:2433-40.
7. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. Clin Chest Med 2008;29:677-87.
8. Solomkin JS, Mazuski J. Intra-abdominal sepsis: interventional and antimicrobial therapies. Infect Dis Clin N Am 2009;23:593-608.
9. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 2006;119(6A):S3-S10.

### Palabras claves

farmacología infectología antibióticos beta-lactámicos carbapenémicos imipenem cilastatina meropenem ertapenem doripenem infectología

### Autoevaluación

- 1- Los carbapenemes tienen acción bactericida porque:
  - a. Inhiben la síntesis proteica bacteriana
  - b. Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana
  - c. Inhiben la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos
  - d. Inhiben a la DNA girasa
  - e. Ninguna es correcta
- 2- Entre los carbapenemes, el que tiene vida media más prolongada es:
  - a. Imipenem
  - b. Meropenem
  - c. Ertapenem
  - d. Doripenem
  - e. Todos son similares
- 3- La razón por la que imipenem se combina con cilastatina es:
  - a. Para hacerlo resistente a las beta-lactamasas
  - b. Para mejorar la penetración al sistema nervioso central
  - c. Para mejorar la absorción
  - d. Para inhibir la hidrólisis por las dihidropeptidasas renales
  - e. Ninguna es correcta
- 4- Los carbapenemes pueden tener reacciones alérgicas cruzadas con:
  - a. La vancomicina
  - b. La bacitracina
  - c. Las penicilinas
  - d. Los aminoglicósidos
  - e. Todos son correctos
- 5- Los carbapenemes no tienen actividad contra:
  - a. Staph. aureus resistente a meticilina
  - b. Pseudomonas aeruginosa
  - c. Proteus mirabilis
  - d. Bacteroides fragilis
  - e. S. pneumoniae

## Respuestas correctas

- 1- b
- 2- c
- 3- d
- 4- c
- 5- a