

# *CARBAPENEMICOS Y MONOBACTAMICOS*

## **Carbapenemicos**

Los carbapenémicos son los antibióticos  $\beta$ -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes contra bacterias Gram negativas y Gram positivas. Estas cualidades hacen que los carbapenémicos sean imprescindibles en el tratamiento empírico donde se sospecha de un patógeno multirresistente, en la monoterapia de numerosas infecciones nosocomiales graves (incluso algunas de origen comunitario) y en la terapia dirigida contra las infecciones producidas por bacterias gram negativas multirresistentes o productoras de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro y espectro extendido.

### Mecanismo de acción

Los carbapenémicos al igual que los demás  $\beta$ -lactámicos muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias. Estas enzimas se denominan como PBPs (penicillin binding protein, por sus siglas en inglés) y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas. Cada antibiótico  $\beta$ -lactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP. Se conoce que en bacterias Gram negativas los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por PBPs de alto peso molecular y la diferencia de esta afinidad es lo que determina la capacidad antimicrobiana de cada carbapenémico. Para que el carbapenémico pueda ejercer su función debe llegar a su sitio blanco. En el caso de las bacterias gram positivas las cuales no presentan membrana externa es fácil. Sin embargo, en las bacterias gram negativas debe primero atravesar la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMPs.

Una vez en el sitio son capaces de inhibir la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que al unirse a residuos de serina que forman parte de las PBPs impiden que la pared bacteriana se ensamble adecuadamente dando como resultado el debilitamiento de ésta y en última instancia la lisis de la célula bacteriana. Su capacidad antimicrobiana depende de la estructura y tiempo de acción de cada carbapenémico.

### Efectos adversos

El perfil de toxicidad es similar salvo en el Sistema Nervioso Central. Las reacciones adversas más habituales son náuseas, cefaleas, diarrea, vómitos, flebitis, exantema y prurito. La toxicidad neurológica, aunque rara, es más frecuente tras la administración de Imipenem/Cilastatina. La aparición de convulsiones con Meropenem, Ertapenem y Doripenem es escasa y similar a la que se observa con otros antimicrobianos. Se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, prueba de Coombs positiva, eosinofilia o trombocitosis y bioquímicas como incrementos moderados y transitorios de transaminasas o fosfatasa alcalina.

### **Monobactámicos**

Betalactámico natural obtenido del *Chromobacterium violaceum*; es diferente a los otros antimicrobianos betalactámicos por poseer un núcleo monocíclico. Es bactericida en contra de organismos aerobios gramnegativos. Las palabras monobactams, monobactámicos o monobactama se originan de la composición química y de la fuente microbiológica de estos antibióticos cuya estructura se caracteriza por tener sólo el anillo betalactámico.

### Farmacocinética

La biodisponibilidad del aztreonam es completa una hora después de su administración, ya sea intramuscular o intravenosa, y depende de la velocidad a la que sea infundido. No se absorbe por vía oral. El 56 % de la dosis se une a proteínas. Se distribuye ampliamente en líquidos corporales y tejidos adiposo,

cardíaco, hepático, intestinal; óseo, pulmonar, renal, vesícula biliar y leche materna. La difusión al LCR es variable: se pasa en concentraciones que exceden las MIC (8 – 40 % de la concentración en sangre) cuando las meninges están inflamadas. Atraviesa la placenta. La mayor parte de la dosis administrada se excreta por filtración glomerular y secreción tubular.

La vida media del antimicrobiano depende de la edad y función renal del sujeto:

- Neonatos < 7 días de edad < (igual o menor a) 2.5 kg: 5.5 a 9.9 hrs. < 7 días > de 2.5 kg: 2.6 hrs. una semana a un mes de edad: 2.4 hrs.
- Niños de 2 meses a 12 años de edad: 1.7 hrs.
- Adultos: con función renal normal: 1.7 a 2.9 hrs. Con insuficiencia renal terminal: 6– 8 hrs.

### Espectro primario

El aztreonam tiene una excelente actividad in vitro frente a bacterias gramnegativas aerobias y escasa o nula ante grampositivas y anaerobias estrictas. Es efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*, *Aeromonas hydrophila*, *Acinetobacter* spp., *Alcaligenes* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *Serratia* spp.

### Espectro secundario

*Salmonella* spp., *Providencia* spp., *Proteus* spp. y *Proteus mirabilis*; *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella* y *Haemophilus influenzae*.

### Indicaciones

**Primera elección.** En septicemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, piel y tejidos blandos graves; infecciones intraabdominales, urinarias y ginecológicas por *Pseudomonas aeruginosa* y bacilos aerobios gramnegativos. Cuando se asocia con un aminoglucósido, su acción es sinérgica. Puede emplearse en pacientes con alergia a penicilina o cefalosporinas.

### Mecanismo de acción

Se une a una o varias proteínas fijadoras de penicilina (PBP), inhibiendo los pasos finales de la transpeptidación durante la síntesis del peptidoglicano, lo cual interfiere con la síntesis de la pared de la célula bacteriana. En particular, se une a la PBP 3X de las enterobacteriáceas y Pseudomonas, dando lugar a organismos filamentosos inviables. Al final, la célula bacteriana se autoliza por la actividad de las enzimas autolíticas de la pared (autolisinas y murein-hidrolasas).

### Mecanismo de resistencia

El principal mecanismo de resistencia para la mayoría de los betalactámicos es por medio de la hidrólisis del anillo betalactámico, ocasionado por las enzimas betalactamasas tanto plasmídicas como cromosómicas de las bacterias, principalmente por Klebsiella oxytoca y Burkholderia cepacia.

La afinidad de las betalactamasas TEM-2 por el aztreonam, es muy inferior a la que presentan cefalosporinas de tercera generación e imipenem. No es buen sustrato de betalactamasas ni inductor potente de las mismas.