



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. julio-dic. 2000; 4(2):2-9

ARTÍCULO ORIGINAL

Nuevos betalactámicos. Revisión

New beta-lactams. Literature review

Juan Eloy Cruz Quesada¹, Cándido Moisés Morales Rodríguez², Rolando Páez Rodríguez³.

¹Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "León Cuervo Rubio". Pinar del Río.

²Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "León Cuervo Rubio". Pinar del Río.

³Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "León Cuervo Rubio". Pinar del Río.

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre betalactámicos, de uso poco frecuente, con el objetivo de ampliar los conocimientos al respecto; llegando a la conclusión de que estos fármacos son muy útiles para combatir las sepsis, ya sea de forma profiláctica, de la comunidad o intrahospitalaria. No obstante se debe hacer un uso correcto de los mismos para evitar el surgimiento de resistencia bacteriana, efectos indeseables, así como el aumento de costos hospitalarios.

DeCS: BETALACTAMICOS, CARBAPENEMICOS, CARBACEFEMICOS, MONOBACTAMICOS.

ABSTRACT

A bibliographic review about beta-lactams was made, they are seldom used it is aimed at widening the knowledge in this field, it is concluded that this drugs are very useful against sepsis, prophylactaly in the community or intra-hospital. However, a correct use of these drugs must be made in order to avoid bacteria l resistance, undesirable effects, as well as the increase of hospital costs.

DeCS: LACTAMIC ANTIBIOTICS/ drug effects.

INTRODUCCIÓN

Cierto es que desde el aislamiento de las Penicilinas y las Cefalosporinas tales antibióticos han sido muy útiles en el control de las sepsis; sin embargo, no cabe duda que algunas bacterias le han mostrado resistencia y en otras ocasiones estos se presentan con un espectro reducido ante algunos microorganismos.

Frente a esta realidad han surgido nuevos betalactámicos que permiten mejorar las desventajas anteriormente citadas. De este grupo de medicamentos haremos una revisión sobre Carbacefémicos, Carbapenémicos y Monobactámicos, que a pesar de tener un uso poco frecuente en nuestro medio han demostrado ser de mucha utilidad en el tratamiento del paciente séptico, requiriendo por tanto del conocimiento para su adecuada aplicación.

Carbacefemicos.

En este grupo de antibióticos se encuentra el Loracarbef (Lorabid) que difiere de las Cefalosporinas en el anillo de dihidrotiacina donde se sustituye el grupo metileno por un átomo de azufre.

Este medicamento solo es activo por vía oral y se absorbe hasta un 90% por el tracto gastrointestinal teniendo su concentración máxima en plasma 30 a 60 minutos después de su administración, con una vida media de 1.2 horas aproximadamente, la cual se puede prolongar hasta 5 horas en pacientes con función renal comprometida, ya que esta constituye su vía de excreción.¹ Es un antibiótico bactericida ya que inhibe la síntesis de la pared bacteriana siendo muy

estable frente a las betalactamasas, excepto contra los microorganismos meticilino - resistentes.²⁻³

Espectro de actividad y usos clínicos.

Tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana, al menos in vitro, aspecto que lo hace un medicamento muy útil fundamentalmente en sepsis del sistema respiratorio, del aparato otorrinolaringológico, así como en piel y sus estructuras. Es activo contra gérmenes grampositivos aerobios, como estafilococos aureus, gramnegativos aerobios como hemophilus influenzae y anaerobios como clostridium perfringens.¹⁻⁴

Toxicidad

Al igual que las Cefalosporinas, el Loracarbef es poco tóxico, siendo los dependientes del aparato gastrointestinal los efectos colaterales más frecuentes, dentro de los que se incluyen diarreas y dolores abdominales. La rinitis, el rash cutáneo y la cefalea son poco frecuentes. Las anemias aplásica y hemolítica, la agranulocitosis y la necrosis tóxica epidérmica son las complicaciones más experimentadas después de su uso.

Dosificación

El Loracarbef se presenta en preparados para vía oral, ya sea en suspensión o en cápsulas. Se administra a razón de 200 a 400 mg cada 12 horas dependiendo de la localización del foco séptico y el tipo de germen así como de la función renal del paciente.

Carbapenémicos

Imipenem.

Los carbapenémicos son antibióticos que surgen tras la necesidad de buscar inhibidores de la síntesis de péptidoglucano. Fue a finales de la década de los 70 que Alberts-Schonberg y cols, descubrieron la estructura de la tienamicina,⁵ a partir de la cual surge el Imipenem, que es el prototipo de este grupo. Se trata de un antibiótico de amplio espectro, que se produce a partir del microorganismo streptomyces cattleya y difiere de los demás betalactámicos en la sustitución de un átomo de azufre por uno de carbono en la posición 1 del anillo pentámico; de ahí el nombre de carbapenémico.

La cadena lateral del Imipenem es diferente también ya que este es hidroxietilo - trans y en los demás betalactámicos es acilamino-cis, hecho que le da su estabilidad ante las betalactamasas. No obstante un problema surgía, resulta que este antibiótico es desdoblado por la enzima dehidropeptidasa I al hidrolizar el anillo del núcleo carbapenémico, hecho que ocurre a nivel renal, asienta este de múltiples enfermedades infecciosas; por lo que se descubrió un inhibidor de la dehidropeptidasa I, la cilastatina que posee un perfil farmacológico semejante al Imipenem,⁶⁻⁷ lo cual permite administrar ambas a iguales dosis y unidades a partes iguales, que se expende con el nombre de Primaxin.

Mecanismo de acción

Como betalactámico que es, inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a proteínas ligadoras de penicilinas, que producen una forma esférica en la bacteria,

provocando la lisis inmediatamente.⁸ Los sitios «blancos» en la E.coli son las proteínas tipo 2, 1 y 3; con los cuales según Spratt, ocurre afinidad decreciente según el orden antes mencionado.⁹ Por otro lado, Imipenem aumenta su actividad antibacteriana por el pequeño tamaño de su molécula, su configuración trans antes mencionada y su efecto post antibiótico.¹⁰

Metabolismo y farmacocinética

El Imipenem es un medicamento que no se absorbe por la vía oral, administrándose solamente por vía parenteral. Su unión a proteínas plasmáticas es pobre (13 -21%)¹¹ y tiene buena distribución corporal, sobre todo a nivel del sistema nervioso central, peritoneo y riñón; esta última fundamentalmente cuando el fármaco va unido a cilastatina. Tiene escasa excreción por bilis y heces fecales, de ahí su poco efecto sobre la flora intestinal.

La vida media de este carbapénemico es de una hora, aunque su concentración inhibitoria mínima puede durar hasta 5,5 horas después de su administración, todo lo cual varía según el grado de funcionamiento renal previo.¹²

Empleo clínico y efectos adversos.

El empleo clínico del Imipenem se resume a continuación, sin embargo quisiéramos llamar la atención en que para tratar al paciente séptico, a veces solo bastarán antibióticos menos caros, por lo que se debe hacer una cuidadosa evaluación del estado morbozo en cuestión y tener en presente que su empleo indiscriminado puede elevar los costos y la resistencia bacteriana a este fármaco.¹³

Situaciones clínicas para el uso del Imipenem.

1. Infecciones nosocomiales con resistencia a otros antibióticos.
2. Tratamiento empírico después del uso de varios antibióticos.
3. Infecciones polimicrobianas a gérmenes aerobios y anaerobios articularmente.
4. Infecciones genitourinarias en las que se contraíndique el uso de quinolonas.
5. Infecciones por pseudomonas resistentes a otros fármacos.
6. Infecciones intraabdominales de tejidos blandos, osteomielitis y sepsis del diabético, que no resuelven con otros antibióticos.

Por fortuna este grupo farmacológico se caracteriza por no tener efectos adversos importantes, los cuales son semejantes a los demás betalactámicos.¹⁴

Dosificación

Teniendo en cuenta la concentración inhibitoria mínima del medicamento así como el efecto post antibiótico del mismo, se puede administrar a razón de 500 mg cada 6-8 horas; no obstante hay que tener presente el funcionamiento renal previo del paciente, sobre todo, cuando se administra Imipenem sin cilastatina.

Existen otros preparados en este grupo como el Meropenem, el cual es muy estable frente a las dehidropeptidasas y se puede administrar en dosis únicas.¹⁵⁻¹⁶

Monobactámicos

Los monobactámicos surgen a partir de sustancias que producen algunas bacterias de la tierra, aunque en la actualidad se obtienen ya de forma sintética. El Aztreonam es el prototipo dentro de estos medicamentos, el cual es un antibiótico bactericida, que posee un grupo de ácido sulfónico en el nitrógeno de la posición uno del núcleo aminobáctamico que activa el anillo betalactámico; una cadena lateral de aminotiazolil oxima en posición tres del núcleo 3-AMA, que confiere actividad contra bacterias gramnegativas; un grupo carboxilo en la cadena lateral que intensifica su actividad antipseudomónica, y un grupo alfa-metilo en posición 4 del núcleo 3-AMA que confiere estabilidad contra betalactamasas.¹⁷ Tiene como mecanismo de acción el de inhibir la síntesis de la pared celular al unirse a la proteína 3 ligadora de penicilina.¹⁸

Espectro de actividad y empleo clínico.

Las bacterias más sensibles son las aerobias gramnegativas, incluyendo a casi todas las enterobacterias y muchas pseudomonas. También es muy activo contra neisserias, tanto gonorrhoeae como meningitidis y hemophilus, incluso los productores de la betalactamasas y resistentes a otros fármacos.

Teniendo en cuenta este espectro antibacteriano es que resulta muy útil en infecciones de la piel y sus estructuras, pielonefritis, cistitis, peritonitis, neumonía, bronquitis y sepsis ginecológicas.¹⁹⁻²⁰⁻²¹ Como su espectro es limitado, se recomienda usar unido a otros antibióticos,²²⁻²³ al tratar de forma empírica un enfermo grave con la posibilidad de una infección polimicrobiana.¹³

Farmacocinética

Es pobremente absorbido por vía gastrointestinal, aunque existen preparados en este grupo farmacológico, como el Carumonam y Figemonam, que son útiles en esta situación, aunque tienen poco efecto antipseudomónico.¹³ Presenta buena distribución en todos los líquidos corporales y tejidos, siendo pulmón, riñón, hígado, líquido sinovial, pleural y bilis donde mayor concentración podemos encontrar.²⁴ Su eliminación ocurre principalmente por vía renal, ya sea por filtración glomerular o por secreción tubular,²⁴ de ahí el cuidado que debemos tener en cuenta al administrarlo en pacientes nefrópatas.

Dosis y efectos adversos

La dosis varía desde 0,5 gr. a 2 gr. cada 8 a 12 horas dependiendo de la situación clínica y microbiológica. En particular es útil en combinación con otros antibióticos.²⁵

Los efectos locales propios de los betalactámicos son las reacciones adversas más frecuentes en este grupo farmacológico, no teniendo otros de importancia, incluso ni los hematológicos.¹⁷

Los antibióticos betalactámicos de los grupos expuestos pueden ser muy útiles para combatir infecciones del medio intrahospitalario, aunque creemos debe prestarse atención a los costos que implican su uso así como al surgimiento de resistencia bacteriana y efectos adversos al aplicarlos de forma indiscriminada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farsbender M, Lode H, Schhaberg T, Bornner K, Koeppe P. pharmacokinetics of new oral cephalosporins, including a new carbacephem. Clin Infect Dis 1993 May; 16(5): 646-53.
2. Brodgen R N, Tavish Mc. Loracarbef. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1993 May; 45(5): 716-36.
3. Force RW, Nahata MC. Loracarbef: a new orally administered carbacephem antibiotic. Ann Pharmacother 1993 Mar; 27 (3): 321-9.
4. Cué Brugueras M, Morejón García M. Análisis de información: Antibióticos I. 1997 sept; 15.
5. Alberts Schonberg G. Structure and absolute configuration of thienamycin. J Am Chem Soc 1978; 100: 6491-99.
6. Kager L, Nord CE. Imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections: A review of worldwide experience. Rev Infect Dis 1985; 7(suppl3): 518-521.
7. Ashton WT: Acylomero-3-substituted propenoates, inhibitors of the renal dipeptidase (dehydropeptidase I) responsible for thienamycin metabolism. Abstract 271,20th ICAAC, New Orleans LA, 1986.
8. Shah Prg, Just G, Stille W: Antibacterial activity of thienamycin against clinical isolates. Current Chemotherapy and Immunotherapy. Proceedings 12th ICC, 1982; 1:723-4.
9. Spratt G.G, Jobanputa V, Zimmerman W. Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of escherichia coli K-12. Antimicrob Agents Chemother 1977; 17: 406-7.
10. Johnson DE, Calia IM, Shyder MJ et al: Imipenem therapy of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in neutropenic rats. J Antimicrob Chemother 12 (Suppl D) 1983:89-96.
11. Drusano GL, Standiford HC. Pharmacokinetic profile of imipenem/cilastatin in normal volunteers. Am J Med 1985; 78: 47-53.
12. Norrby SR. Carbapenems. Med Clin North Am 1995 Jul; 79 (4): 745-59.
13. Ennis DM, Cobbs CG. The newer cephalosporins. Aztreonam and imipenem. Infect Dis Clin North Am 1995 sep; 9(3): 687-713.
14. ALV NG, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. Drugs Saf 1995 May; 12(5): 305-13.
15. Wiseman CR, Wagstaff AJ, Brodjen RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity. Drugs 1995 Jul; 50(1): 73-101.

16. Anon. Meropenem: ¿ un antibiótico que ofrece ventajas? Medicamentos y Terapéutica 1996 Oct, 15 (4):31-3.
17. Nev HC. Aztreonam. El primer monobactámico. Clin Med Norteam 1988; 3:591-600.
18. Georgopapadakov NH, Smith Sa, Sykes RB. Modes of action of Aztreonam. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21:950-6.
19. Cox CE: Aztreonam therapy for complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria. Rev Infect Dis 7 (Suppl 4) 1985: 767-771.
20. Stille W, Gillissen J: Clinical experience with aztreonam in Germany and Austria. Rev Infect Dis 7 (Suppl 4) 1985:825-830.
21. Rodríguez JR, Ramirez-Ronda CH: Efficacy and safety of aztreonam US. Tobramycin for aerobic gram negative bacilli lower respiratory tract infections. Am J Med 78 (Suppl 2A) 1985:42-3.
22. Schentag JJ, Vari AJ, Winslade NE, et al: Treatment with aztreon am or trobamyacin in critical care patients with nosocomial gram negative pneumonia. Am J Med 78 (Suppl 2A) 1985:34-41.
23. Scully BE, Nev HC: Use of aztreonam in the treatment of serious infections caused by multi-resistant gram negative organisms, including Pseudomonas aeruginosa. Am J Med 78, 1985:251-261.
24. Swabb E.A. Review of the clinical pharmacology of the monobactam antibiotic aztreonam. Am J Med 1985;78(suppl 2A): 11-8.
25. Frisby AJ. Introduction on the use of the antibiotics. Guideline-Thomas Jefferson University, 1995. [INTERNET (<http://jeffline.tju.edu/cwis/oac/antibiotics-guide/into.html>)]

Recibido: 4 de Julio del 2000
Aprobado: 14 de Noviembre del 2000.

Dr. Juan Eloy Cruz Quesada. Edificio 121, apartamento A -15, Reparto Hermanos Cruz. Pinar del Río. CP 20200