

TERAPÉUTICA MÉDICA

CARBAPENÉMICOS: TIPOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANOS

Karla Marcela Moreno Monge*

SUMMARY

Carbapenems are β -lactam antibiotics endowed with a broader spectrum, activity and resistance to β -lactamases than other β -lactams. All available carbapenems have similar spectrum, although there are significant differences in their antimicrobial activity, which in the long run determines the clinical indications of each carbapenem. Bacteriae use different mechanisms to defend themselves from antibiotics which are constantly evolving. Carbapenemases or AmpC enzyme hyperproduction in combination with other mechanisms produce the rapid

emergence of resistant strains. This review describes the most frequently used mechanisms of resistance by these germs against carbapenems.

INTRODUCCIÓN

Los carbapenémicos son los antibióticos β -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -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 β -lactamasas de amplio espectro y espectro extendido. Todos los carbapenémicos disponibles son similares en cuanto a espectro se refiere, aunque con diferencias significativas en su actividad antimicrobiana que en último término determinan las indicaciones clínicas de cada uno.^{4,16, 19, 21, 25} Al igual que otros

* Microbióloga Química Clínica, Especialista en Química Clínica Laboratorio Clínico Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

antibióticos β -lactámicos su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana y su eficacia se ve disminuída cuando la bacteria produce mecanismos de resistencia para evadir su efecto, entre los cuales se incluyen: enzimas que hidrolizan la droga, expulsión de la droga mediante bombas de flujo, alteraciones en la permeabilidad y modificación del sitio blanco.^{1, 5, 6, 7, 9, 11} La combinación de estos mecanismos pueden causar altos niveles de resistencia en bacterias Gram negativas tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y en el caso de cocos Gram positivos la resistencia se da principalmente por la adquisición o producción de nuevas PBPs resistentes a los carbapenémicos.^{6, 7, 10, 11, 14, 22}

GENERALIDADES DE LOS CARBAPENÉMICOS

DESARROLLO DE CARBAPENÉMICOS

El desarrollo de los carbapenémicos inicia en 1976 cuando Alberts-Shonberg y colaboradores descubren la estructura de la tienamicina, producto del metabolismo del microorganismo *Streptomyces cattleya*. Este primer

carbapenémico con ventajosas características antibacterianas, presenta el inconveniente de ser inestable en soluciones acuosas, ser sensible a hidrólisis en medios de pH superiores a 8.0 y ser altamente reactivo a sustancias nucleofílicas tales como la hidroxilamina y cisteína entre otras. Estas circunstancias impulsaron el desarrollo de un derivado con propiedades más estables denominado: N-forminidoil tienamicina o Imipenem.¹⁰ El uso del Imipenem en humanos data desde 1985,¹⁹ pero en este caso la desventaja radica en que este compuesto es susceptible a la actividad hidrolítica de la enzima renal dehidropeptidasa 1 (DHP-1), por lo que se desarrolla una combinación con la Cilastatina, cuya función es inhibir la DHP-1.^{4, 19, 25} Posteriormente, en 1996 la FDA autoriza el uso inyectable del Meropenem, una potente droga contra un amplio rango de bacterias gram negativas, gram positivas y altamente estable ante la acción de la DHP-1.²¹ Otro carbapenémico comercializado es el Ertapenem. Su uso clínico inicia en 2001 y se caracteriza por ser altamente efectivo contra bacterias gram negativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido y de altos niveles de la enzima AmpC.^{9, 25} El Doripenem representa el carbapenémico más reciente, su

uso se autoriza en el año 2009 y al igual que el Meropenem es estable ante la acción de las DHP.²¹

MECANISMO DE ACCIÓN

Los carbapenémicos al igual que los demás β -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 β -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.⁴ 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 (outer

membrane protein, por sus siglas en inglés). 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. Estas condiciones hacen que su acción ante las diferentes bacterias sea diferente, se ha descrito que en *P. aeruginosa* el Imipenem es menos bactericida que el Meropenem o Doripenem, o en *Listeria monocytogenes* Meropenem y Ertapenem se comportan como bacteriostáticos.¹⁰

METABOLISMO Y FARMACOCINÉTICA

Los carbapenémicos son medicamentos que no se absorben por vía oral, por lo que deben ser administrados parenteralmente. Su unión a proteínas plasmáticas es débil en el caso del Imipenem y Meropenem y fuerte con el Doripenem y Ertapenem. Tienen buena distribución corporal, sobre todo a nivel del Sistema Nervioso Central, Peritoneo y Riñón. Se excretan principalmente por la orina y poco por la bilis y heces

fecales, de ahí su pobre efecto sobre la flora intestinal. Su vida media varía desde una hora para el Imipenem hasta 24 horas para el Ertapenem. Como para el resto de los β -lactámicos, su acción es dependiente del tiempo de permanencia por encima de la concentración mínima inhibitoria, pero a diferencia de otros poseen un efecto post-antibiótico prolongado frente a bacilos gram negativos, lo que determina que el intervalo entre dosis sea de seis a ocho horas, mucho más largo que su vida media.¹⁰

EFFECTOS 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. Hay alergenidad cruzada entre los

carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas por lo que su empleo está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas ante alguno de estos antimicrobianos. En el caso del Doripenem otros efectos adversos comunicados durante la fase de post comercialización son Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Steven-Johnson. No se han realizado estudios en embarazadas, por lo que no está indicado su uso durante este período, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos para el feto o que no haya otra alternativa terapéutica. Se excretan por la leche materna, por lo que se aconseja suspender la lactancia cuando se precise su uso clínico.

4, 10, 19

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los mecanismos de resistencia mejor estudiados incluyen: cambios en proteínas de la membrana externa, bombas de eflujo inespecíficas, producción de enzimas tipo β -lactamasa y modificaciones del sitio blanco. Los tres primeros mecanismos han sido bien descritos en bacterias gram negativas mientras que el último en bacterias gram positivas y casos puntuales en bacterias gram negativas. La adquisición de estos mecanismos origina que la resistencia con frecuencia sea

cruzada, pero hay excepciones donde una bacteria puede ser sensible a un carbapenémico y resistente a otro, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a Imipenem y resistentes a Meropenem y Doripenem, de ello se deriva la necesidad de incluir en el antibiograma a todos los carbapenémicos que se requieran.⁴

PRODUCCIÓN DE ENZIMAS QUE DEGRADAN LA DROGA

Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que pierda su funcionalidad. En este caso, la producción de enzimas tipo β -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia empleado. Estas enzimas periplásmicas hidrolizan los antibióticos β -lactámicos y evitan que la droga se pueda unir a su PBP blanco. Actualmente se utilizan dos esquemas de clasificación para las betalactamasas: uno se basa en la secuencia de aminoácidos de las enzimas (clasificación de Ambler), dando como resultado cuatro clases (A, B, C, y D) y el otro es una clasificación funcional propuesta por Bush y colegas en 1995, basada en los perfiles inhibitorios e hidrolíticos de las enzimas y se designan

con numerales grupo 1, 2, 3 y 4. Sin embargo, en el año 2010 se postula una clasificación funcional actualizada, basada en características específicas de cada enzima. En el caso de los carbapenémicos las dos β -lactamasas que con mayor frecuencia se asocian a resistencia son las AmpC y las carbapenemasas.^{2,3}

B-LACTAMASAS TIPO AMPC

Las β -lactamasas tipo AmpC o cefalosporinas, están involucradas en la resistencia a las cefalosporinas más que a las bencilpenicilinas y cefemicidas. No se inhiben ante la presencia del ácido clavulánico, tazobactam ni EDTA. Se encuentran codificadas en el gen *ampC* que puede estar presente tanto en el cromosoma como en plásmidos¹³. Con respecto a los carbapenémicos, AmpC presenta baja afinidad, sin embargo cuando hay sobreproducción de la enzima asociada con alteraciones en la permeabilidad de la membrana externa, como puede ser pérdida de porinas o expresión aumentada de bombas de eflujo, es suficiente como para producir fenotipos de resistencia.¹¹

CARBAPENEMASAS

Las carbapenemasas representan

la familia más versátil de las β -lactamasas. Tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos como a otros β -lactámicos. Además presentan la característica de ser resistentes contra la acción de los inhibidores de β -lactamasas disponibles.^{4, 17} Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serin carbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A o D de Ambler y metalo- β -lactamasas (MBLs) que corresponden a la clase B de Ambler, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores.^{7, 12, 14, 20}

SERIN CARBAPENEMASAS

Las serin carbapenemasas clase A hidrolizan penicilinas, cefalosporinas (en menor grado cefalosporinas de tercera y cuarta generación), monobactámicos y carbapenémicos. Su actividad hidrolítica depende del sustrato sobre el que actúan, por ejemplo, SME-3 y KPC-2 hidrolizan mejor el Imipenem que el Doripenem.¹⁶ y son levemente inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam.^{2, 4, 15, 20, 23} Las

**METALO BETA
LACTAMASAS (MBLS)
O CARBAPENEMASAS
CLASE B**

carbapenemasas clase A pueden dividirse fenotípicamente en seis diferentes grupos, de los cuales cuatro grupos están formados por miembros de las enzimas SME, IMI/NMC-A, KPC y GES/IBC, que se caracterizan por tener en común tres motivos altamente conservados esenciales para su actividad, mientras que SHV-38 y SFC-1 constituyen cada una un grupo diferente.²³ Estas enzimas usualmente se encuentran presentes en bacterias que pertenecen a la familia Enterobacteriaceae, sin embargo han sido reportadas en aislamientos de *Pseudomonas putida*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella spp.*, en casos aislados o causantes de pequeños brotes, procedentes de diferentes partes del mundo.^{1, 4, 6, 8, 15, 17, 20} Los genes que codifican por las enzimas SME, IMI, NCM, SHV-8 y SFC-1 se localizan principalmente en el cromosoma pero existen reportes de aislamientos de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* que poseen enzimas SME, IMI y NCM presentes en plásmidos. Los genes bla_{GES} residen en cassettes genéticos principalmente dentro de integrones de clase 1, mientras que los genes bla_{KPC} y bla_{IMI-2} están flanqueados por transposones ubicados dentro de plásmidos.^{4, 23} Por otra parte, las carbapenemasas llamadas oxaciclinasas se ubican

dentro del grupo 2df de Bush (clase D de Ambler) descritas en 1980. Se caracterizan por su capacidad de hidrolizar cloxacilina y oxacilina (de ahí su nombre “oxacillin-hidrolizing”), carbapenémicos, no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam (a excepción de OXA 27) y en general son inhibidas por el ácido clavulánico (menos OXA 23 que es resistente).^{1, 4, 15, 20} Para el año 2007 se habían identificado más de 100 variantes, de las cuales 9 eran clasificadas como BLEE y 37 como carbapenemasas. Aunque se ha descrito que la hidrólisis a los carbapenémicos es débil, se incrementa si otros mecanismos de resistencia como bombas de eflujo, alteraciones en las porinas o modificaciones en el sitio blanco están presentes.⁴ Las betalactamasas tipo OXA se detectan principalmente en *A. baumannii*, habitualmente dentro de integrones situados en plásmidos o transposones, aunque ciertos casos se han asociado a secuencias de inserción. Sin embargo, también se han hallado más raramente en *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* y otras especies próximas como *Aeromonas spp.* En el caso de *P. mirabilis* las cepas aisladas en Francia describen la producción de OXA-23 a partir de un gen cromosómico.^{4, 10}

Este es quizá el grupo más relevante de carbapenemasas debido tanto a su diversificación estructural como a su diseminación prácticamente mundial y en diferentes especies bacterianas. Son enzimas que típicamente hidrolizan todos los β-lactámicos excepto monobactámicos y son inhibidas por quelantes de iones metálicos tales como EDTA, ácido dipicolínico o 1,10-σ-phenantrolina, pertenecen al grupo B de Ambler y 3a y 3b en la clasificación de Bush.^{1, 3, 14, 20, 22} Los genes MBLs pueden ser transportados en cassettes dentro de integrones, transposones, plásmidos, elementos denominados regiones comunes (CRs) que pueden o no ser transferibles, o estar insertos en el cromosoma, lo que le confiere a especies como *Stenotrophomonas maltophilia* resistencia intrínseca a los carbapenémicos.⁴ La adquisición de estos genes potencialmente pueden conferir resistencia a un amplio espectro de antibióticos β-lactámicos y en algunas ocasiones pueden estar asociados con genes que confieren resistencia a aminoglicósidos, por lo que se pueden identificar bacterias con un fenotipo de resistencia a β-lactámicos y

aminoglicósidos.²² Dentro de las MBLs se distinguen ocho grupos: IMP, VIM, SPM, SIM, GIM, AIM, DIM y KHM.¹⁴ Las más importantes incluyen las familias VIM, IMP y SPM-1 las cuales han sido detectadas en cepas de *P. aeruginosa*, miembros de la familia Enterobacteriaceae y *A. baumannii*.²⁰ Es importante recalcar que existen reportes que indican que el Doripenem es estable ante la hidrólisis de β -lactamasas de espectro extendido y que es de 5 a 150 veces menos hidrolizado que el Imipenem por las enzimas IMP-1 y VIM-2. En el caso de SPM-1, esta enzima hidroliza el Meropenem y Doripenem cuatro veces más que al Imipenem.¹⁶

ALTERACIONES EN LA PERMEABILIDAD

Las porinas son estructuras proteicas que forman un canal através de la membrana externa de las bacterias Gram negativas. Una de sus principales funciones es facilitar el transporte de pequeñas moléculas hidrófilicas tales como mono y disacáridos, nucleósidos y aminoácidos desde el medio externo al espacio periplásmico.^{5, 18, 24} Los carbapenémicos utilizan esta estructura para llegar a su sitio blanco, ante la presión de selección que ejercen, emergen cepas de bacterias mutantes deficientes en porinas,

ya sea porque transportan mutaciones que generan porinas alteradas no funcionales o una expresión disminuída de éstas. De esta manera, la cantidad de carbapenémico que llega al espacio periplásmico disminuye considerablemente y por lo tanto se generan cepas con fenotipos de resistencia.^{5, 6, 9, 11, 14}

BOMBAS DE E-FLUJO

Las bombas de e-flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasmabacteriano compuestos tóxicos para la bacteria, tales como metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos. Para su funcionamiento utilizan la hidrólisis de ATP o un mecanismo de contra-transporte iónico como sustrato de energía. Su expresión puede ser permanente o inducida. Este mecanismo de resistencia asociado a carbapenémicos se ha descrito en *P. aeruginosa*.⁴

MODIFICACIÓN DEL SITIO BLANCO

Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une. Este mecanismo es principalmente utilizado en bacterias Gram positivas, sin embargo el número de reportes de Gram negativos resistentes a carbapenémicos mediado por este mecanismo ha ido en aumento. En el caso de los

carbapenémicos, la modificación en las PBP disminuye su afinidad por los β -lactámicos sin afectar su función dentro de la célula bacteriana.⁴ Se ha demostrado que la resistencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se debe a la baja afinidad de los carbapenémicos por la PBP-2a y en enterococcus, principalmente *E. faecium*, a una PBP-5 modificada. Igual ocurre con la PBP-3 de *L. monocytogenes* o la PBP-3a de *Rhodococcus equi*. En el caso del neumococo que tiene alteradas sus PBP, presenta fenotipos de resistencia a la penicilina y sensible a los carbapenémicos pero con CMI más elevadas sobre todo ante el Ertapenem. Este mecanismo además podría ser el responsable que algunas especies de forma natural sean poco sensibles o resistentes, como *Corynebacterium urealyticum* y *Corynebacterium jeikeium*.⁴

CONCLUSIONES

Siempre que se desarrolle un antibiótico y éste se utilice de manera racional o no, va a producir la manifestación de algún mecanismo de resistencia antimicrobiano y por lo tanto la aparición de cepas resistentes. Ante esta realidad junto con la falta de nuevas drogas disponibles, resulta urgente tener conocimiento de las cepas que circulan tanto en los

Centros Hospitalarios como en la comunidad, y establecer junto con otros profesionales de la salud protocolos orientados al uso adecuado de los antibióticos que involucren entre otros aspectos el estado de salud del paciente, la cepa infectante y el sitio de infección.

RESUMEN

Los carbapenemes son antibióticos β -lactámicos provistos de un espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas más que los otros β -lactamas. Todos los carbapenemes disponibles tienen un espectro similar, aunque presenten diferencias significativas en su actividad antimicrobiana que en última instancia determina las indicaciones clínicas de cada uno. Las bacterias utilizan diferentes mecanismos para defenderse de los antibióticos y otras sustancias a las que están expuestas constantemente. La hiperproducción de enzimas carbapenemasas o AmpC en combinación con otros mecanismos producen un incremento rápido de cepas resistentes. Esta revisión describe los mecanismos de resistencia

que utilizan las bacterias contra los carbapenémicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett, JW., Herrera ML., Lewis II, JS., Wickes, BW., Jorgensen JH. (2009) KPC-2-Producing *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas putida* Coinfection in a Liver Transplant Recipient. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53 (1) 292-294.
2. Bush, K., Fisher, JF. (2011) Epidemiological Expansion Structural Studies, and Clinical Challenges of New β -Lactamases from Gram-Negative Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 65: 455-478.
3. Bush, K., Jacoby, G. (2010) Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54 (3): 969-976.
4. Fresnadillo Martínez, MJ., García García, MI., García Sánchez, E., García Sánchez, JE. (2010) Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 28 (2):53-64.
5. Galdiero, S., Falanga, A., Cantisani, M., Tarallo, R., Della Pepa, ME., D'Orlando, V., Galdiero, M. (2012) Microbe-Host Interactions: Structure and Role of Gram-Negative Bacterial Porins. *Curr. Prot. Pept. Sci.* 13: 843-854.
6. Jacoby, GA., Mills DM., Chow N. (2004) Role of β -Lactamases and Porins in Resistance to Ertapenem and other β -Lactams in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48 (8) 3203-3206.
7. Kitchel, B., Rasheed, K., Endimiani, A., Hujer, A., Anderson, K., Bonomo, R., Patel, J. (2010). Genetic Factors Associated with Elevated Carbapenem Resistance in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54 (10): 4201-4207.
8. Le, J., Castanheira, M., Burgess, D., McKee, B., Iqbal, R., Jones, R. (2010) Clonal Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase KPC-3 in Long Beach, California. *J. Clin. Microbiol.*, 48 (2): 623-625.
9. Leavitt, A., Chmelnitsky, I., Colodner, R., Ofek, I., Carmeli, Y., Navon-Venezia, S. (2009) Ertapenem Resistance among Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *J. Clin. Microbiol.* 47 (4): 969-974.
10. Martínez- Martínez L., Calvo J. (2010) El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 28: 25-31.