

11227

60



Universidad Nacional Autónoma de México

ESCUELA DE MEDICINA

NATRIURESIS INCREMENTADA: UN EFECTO  
RENAL ADVERSO DEL USO CLINICO DE  
IMIPENEM/CII ASTATINA ( TIENAM \* )

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

**MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

ANDRES PIMENTEL ALVAREZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E .

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	3
HIPOTESIS	3
MATERIAL Y METODOS	4
VARIABLES	5
RESULTADOS	6
GRAFICAS	8
TABLAS	13
DISCUCION	15
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFIA	18

**I N T R O D U C C I O N .** Las infecciones producidas por agentes microbianos, y en especial por bacterias gramnegativas y anaerobias, constituyen una vasta mayoría de las enfermedades humanas producidas por agentes biológicos conocidos.

De ello se desprende que la interacción entre microorganismos y seres humanos sea compleja, y que se manifieste por ciertas características clínicas como son fiebre, mialgias, artralgias, escalofríos, hepato y esplenomegalia, leucocitosis, llegando a la muerte del paciente.

Para evitar la última etapa en la historia natural de la enfermedad, los diversos grupos científicos han desarrollado diferentes sustancias biológicas activas contra los microorganismos patógenos.

Dentro de la diversidad enorme de antimicrobianos, el IMIPENEM es el primer miembro de la nueva clase de antibióticos de amplio espectro los carbapenémicos y congénere sintético de la TIENAMICINA. El término carbapenémico refleja la sustitución del azufre por carbono y la presencia del doble enlace que identifica a éste tipo de antibióticos.(2)(3)(4).

El espectro de acción del IMIPENEM/CILASTATINA comprende microorganismos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios. Es bactericida. Sin embargo, el uso clínico de IMIPENEM/CILASTATINA no es inocuo, ya que existen reportes de casos de pacientes que presentaron como efectos colaterales la presencia de crisis convulsivas, colitis membranosa, náusea y vómito, así como anomalías en las pruebas de función hepática, eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia, leucopenia y pruebas de Coombs positivas ( 7 ).

En relación al apartado de efectos colaterales, la presente tesis analiza a la natriuresis incrementada como una nueva situación adversa relacionada con el uso de IMIPENEM/CILASTATINA ( TIENAM\* ) en humanos, ya que existen reportes de ésta complicación, unicamente en estudios realizados en animales de experimentación.

Desde la introducción de TIENAM\* en nuestro hospital como antibiótico de elección en pacientes con enfermedades infecciosas secundarias a microorganismos susceptibles al amplio espectro de éste antibiótico, se han detectado casos clínicos en los cuales se ha presentado incremento de las cifras urinarias de sodio e incluso hiponatremia, y que al suspender la administración del TIENAM\* tal situación revirtió.

**OBJETIVOS.** Hasta la actualidad, en la literatura mundial, solo se cuenta con reportes de estudios experimentales realizados en animales, en los cuales se ha demostrado daño renal con el uso de IMIPENEM/CILASTATINA, con la consecuente natriuresis incrementada, hiponatremia y muerte de los animales, de no reponerseles el deficit de sodio. ( 7 ). Teniendo en cuenta las situaciones experimentales referidas, se proponen los siguientes objetivos del actual estudio.:

- (A) Determinar la frecuencia de la natriuresis incrementada como efecto renal adverso del uso clínico de IMIPENEM/CILASTATINA.
- (B) Valorar el grado de gravedad de la natriuresis incrementada por el IMIPENEM/CILASTATINA.

**HIPOTESIS.**

**A) DE AFIRMACION.**

El uso clínico de IMIPENEM/CILASTATINA ( TIENAM\* ) produce natriuresis incrementada, la cual se presenta como modalidad causa-efecto y es reversible.

**B) DE NULIDAD.**

El uso clínico de IMIPENEM/CILASTATINA ( TIENAM\* ) no produce natriuresis incrementada, y no tiene modalidad causa-efecto.

## MATERIAL Y METODOS.

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico, que abarcó desde ENERO de 1990 hasta ENERO de 1991.

**TIPO DE POBLACION.** Se determinó por los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### - DE INCLUSION.

- Pacientes, de ambos sexos, de edad mayor de 15 años
- Hospitalizados en los diversos servicios con que cuenta el Hosp. Central Sur de Concentración Nal. de PEMEX, a excepción del servicio de Pediatría.
- Sin antecedentes de enfermedad renal previa al estudio.  
( pe., insuficiencia renal crónica, enf. tubulointerstial)
- Con demostración, por cultivo de los microorganismos patógenos y susceptibles al espectro de acción de IMIPENEM/CILASTATINA,

### - DE EXCLUSION.

- Pacientes menores de 14 años.
- Con antecedentes de enfermedad renal previa.
- Con enfermedad hepática previa.
- Con antecedentes de reacción anafiláctica a los carbapenémicos previa al presente estudio.

VARIABLES.

- 1) Antes del inicio del tratamiento con IMIPENEM/CILASTATINA se determinaron los siguientes parámetros de laboratorio: sodio sérico y urinario, osmolaridad sérica y urinaria, creatinina sérica, urea sérica.
- 2) Durante el tratamiento con TIENAM\*, se determinaron diariamente sodio sérico y urinario, osmolaridad sérica y urinaria, creatinina y urea séricas.
- 3) La dosis de TIENAM\* fué de 1 gramo cada 6 horas vía intravenosa, a pasar en un lapso de 45 minutos.
- 4) Se registró el período de tiempo, que comprendía desde la suspensión del TIENAM\* hasta la normalización de los parámetros séricos y urinarios.

RESULTADOS. Para obtener un nivel urinario de sodio normal, se incluyó a un grupo control de 6 voluntarios sanos( 3 mujeres y 3 hombres) con edad promedio de 39.6 años. El sodio urinario promedio, para mujeres fué de 40 mEq/L, y para los hombres de 43 mEq/L. ( Gráficas 1 y 2 ).

El grupo de estudio, o tratadas con TIENAM\*, consistió de 5 hombres (edad promedio de 39.6 años) y 2 mujeres (edad promedio de 28 años). A todos se les determinó sodio sérico y urinario, junto con osmolaridad sérica y urinaria, por un lapso de 22 días consecutivos aproximada mente.

En el grupo de mujeres tratadas con TIENAM\*, la cifra de sodio urinario se incremento de su basal ( 34 mEq/L) a su pico máximo ( 162 mEq/L) en un promedio de 8 días, y en el día 10 de haber suspendido el tratamiento , las cifras de sodio urinario regresaron a la basal ( Gráfica 3 ).

El grupo de hombres tratados con TIENAM\*, el pico máximo de aumento de sodio urinario fue el día 11 y los niveles urinarios de sodio retornaron a su basal en el día 22 en promedio, exepcto en un paciente, en que los niveles urianrios de sodio permanecieron elevados por 20 días después de haber suspendido el tratamiento con TIENAM\* ( Gráficas 4 y 5 ).

El resto de parametros séricos y urinarios permanecieron dentro de lo normal. La función renal se mantuvo normal y no existió aumento sérico de creatinina y urea.

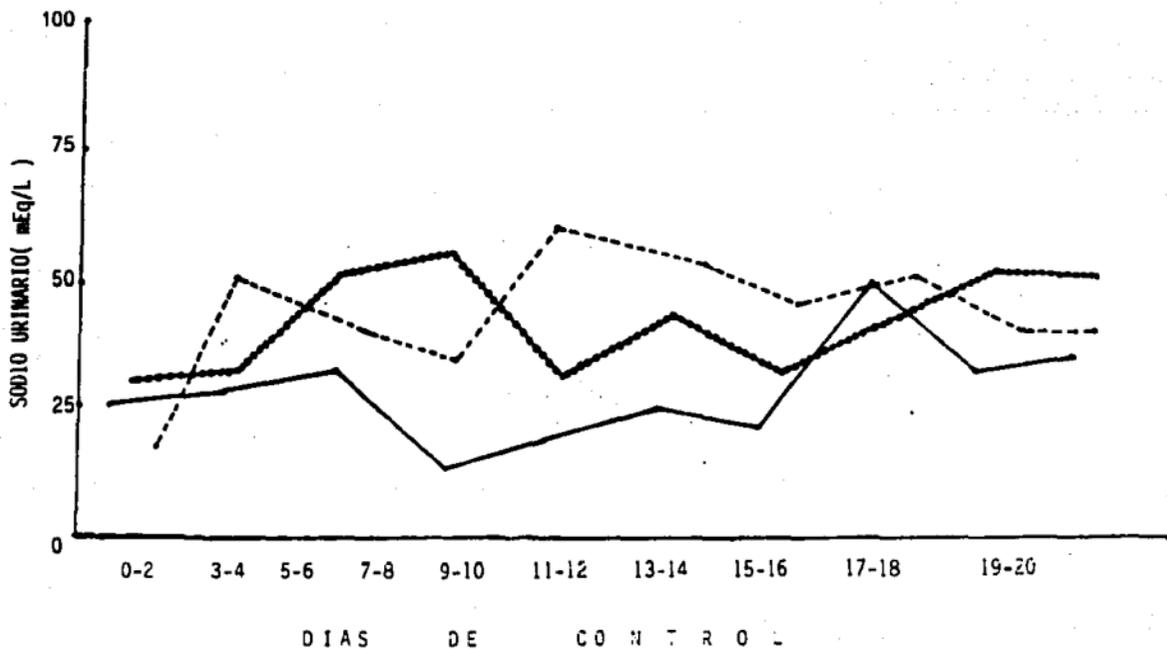
Dentro del grupo TIENAM\*, las bacterias aisladas fueron las siguientes: Pseudomona aeruginosa en 2 casos, Citrobacter freundii en 2, E.coli en 1 Klebsiella pneumoniae en 1, y Staph. aureus en 1. Dentro del mismo grupo de pacientes tratados con TIENAM\*, los factores desencadenantes

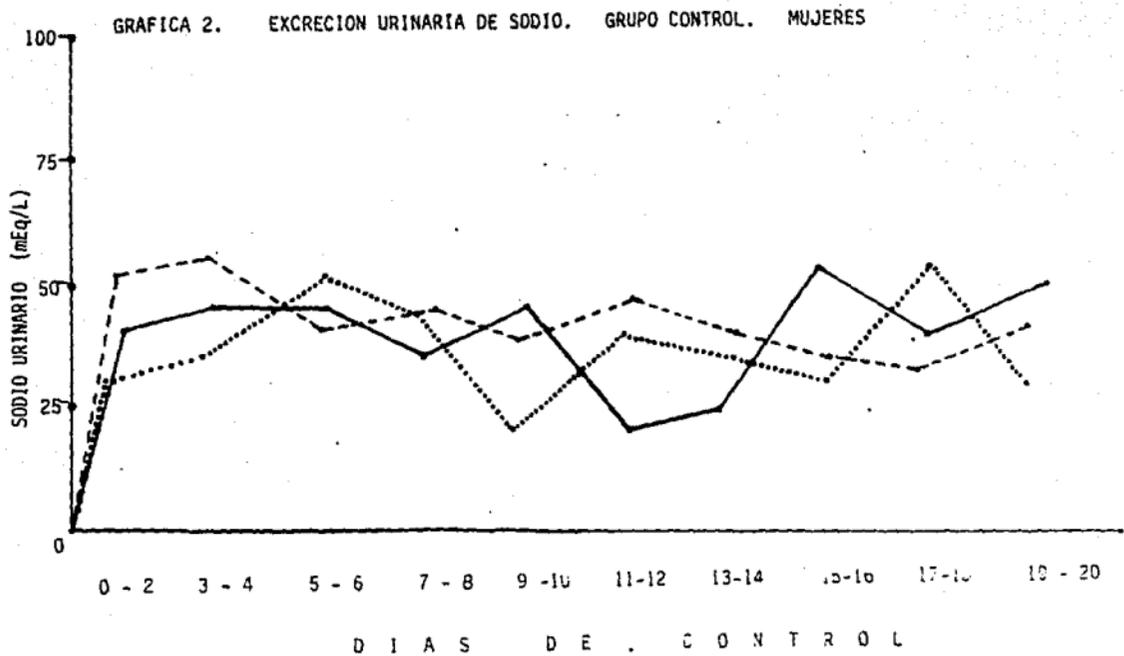
de infección fueron : Sepsis abdominal en 3, Neumonias en 2, infección de vías urinarias en 1, y neutropenia más absceso molar en 1.

( Tablas 1,2,3 )

Con respecto a las complicaciones importantes de la natriuresis incrementada inducida por TIENAM\*, en un paciente se presentó hiponatremia hasta de 128 y 119, por lo que sus requerimientos diarios de sodio se incrementaron para compensar el deficit sérico tan severo. El paciente se recuperó ad integrum, y en el día 35 desde el inicio del tratamiento con TIENAM\*, y a 15 días de haberlo suspendido, las cifras séricas y urinarias de sodio estaban dentro de lo normal.

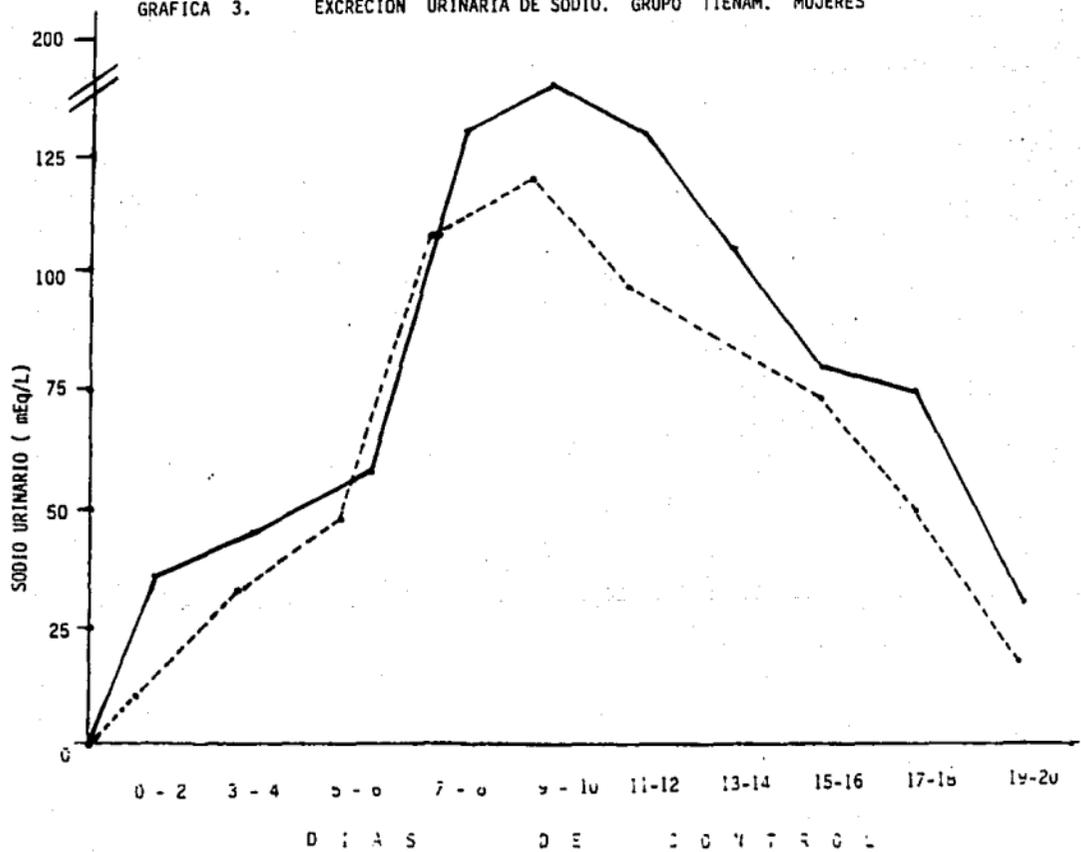
GRAFICA 1. EXCRECION URINARIA DE SODIO. GRUPO CONTROL HOMBRES





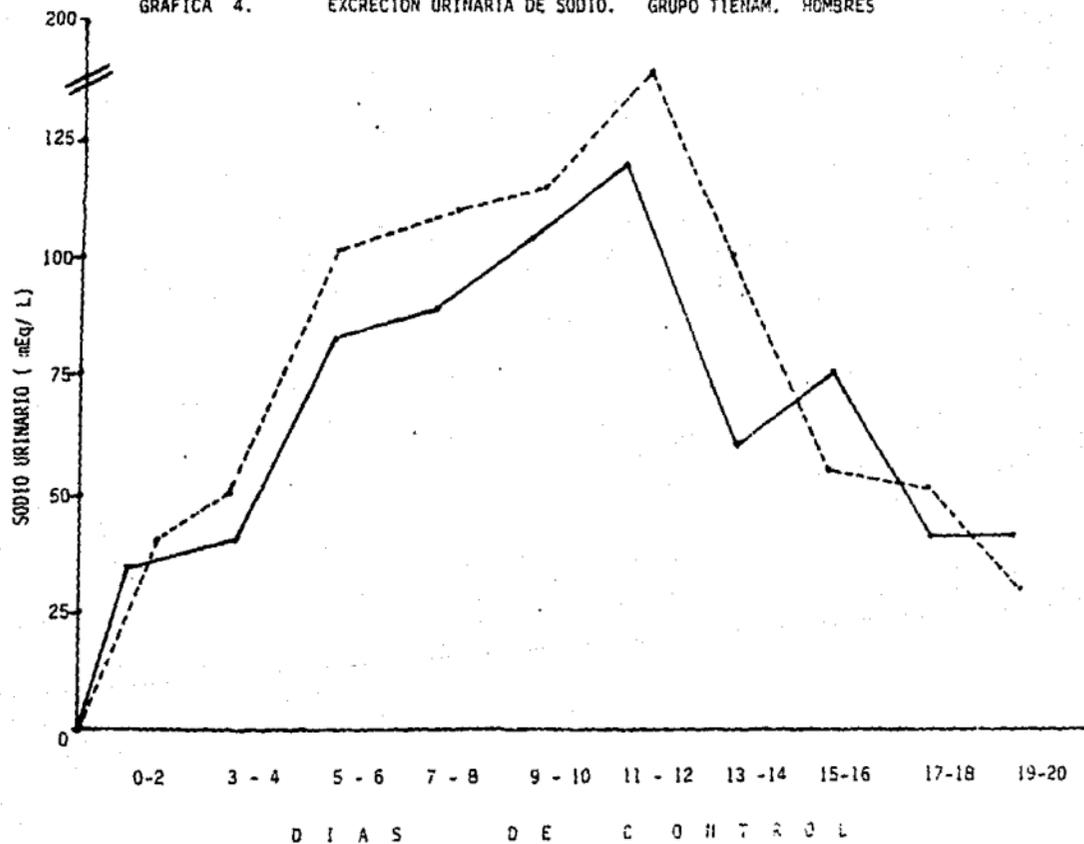
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 3. EXCRECION URINARIA DE SODIO. GRUPO TIENAM. MUJERES



GRAFICA 4.

EXCRECION URINARIA DE SODIO. GRUPO TIENAM. HOMBRES



GRAFICA 5. EXCRECION URINARIA DE SODIO. GRUPO TIENAM. HOMBRES

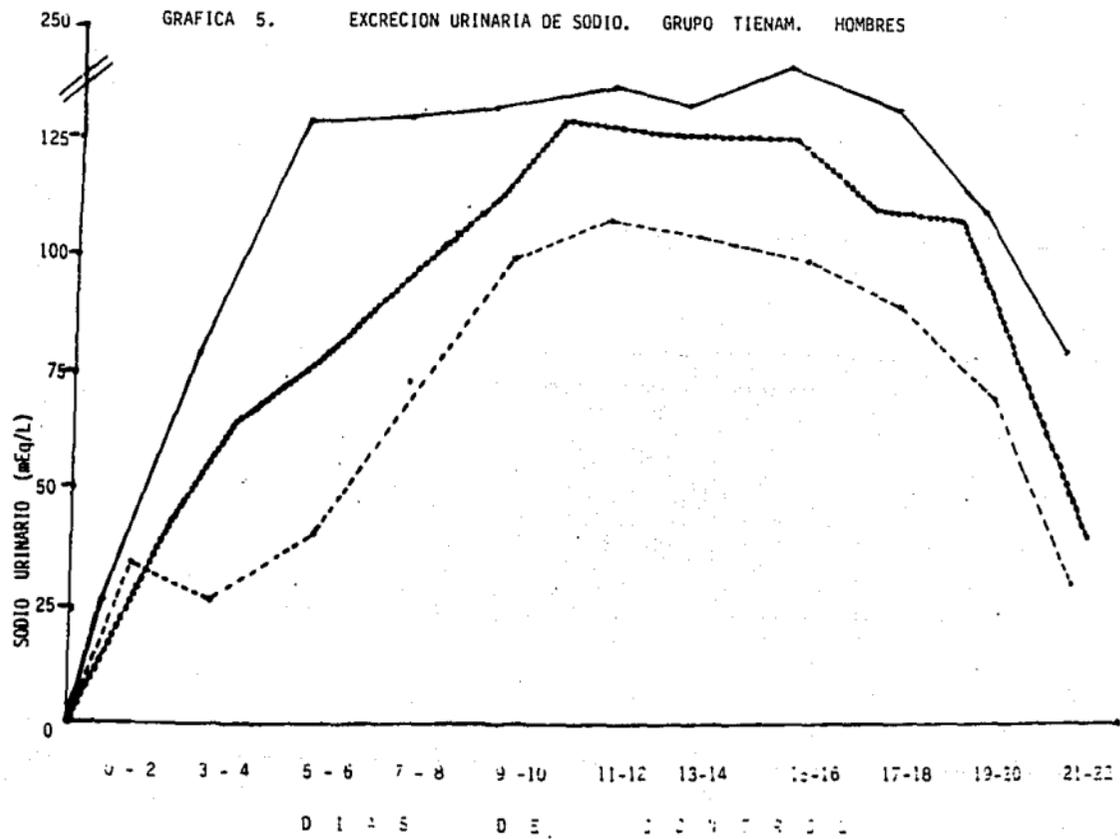


TABLA 1. BACTERIAS AISLADAS EN PACIENTES TRATADOS CON IMIPENEM/CILASTATINA.

BACTERIAS AISLADAS	No. DE CASOS
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	2
<i>E. coli</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>S. aureus</i>	1

TABLA 2. FACTORES DESENCADENANTES DE INFECCION EN PACIENTES TRATADOS CON IMIPENEM/CILASTATINA.

T I P O	No. DE CASOS
SEPSIS ABDOMINAL	3
NEUMONIA	2
INFECC. VIAS URINARIAS	1
ABSCESO MOLAR/NEUTROPENIA	1

---

TABLA 3. ANTECEDENTES IMPORTANTES EN PACIENTES  
TRATADOS CON IMPENEM/CILASTATINA.

---

T I P O	No. DE CASOS
HIPERTENSION ART. SISTEMICA	3
EVENTO VASCULAR CEREBRAL	2
CANCER RENAL/METS.CEREBRAL	1
DIABETES MELLITUS II	1
ENCEFALITIS VIRAL	1
LEUCEMIA AGUDA MIELOGENA FAB-3	1

---

DISCUSION. El IMIPENEM es el derivado N-Formimidolil de la Tienamicina, la cual es producida por el *Streptomyces cattleya*.

Es el primero, y así el único clínicamente utilizado, de la nueva familia de beta-lac támicos, los carbapenémicos. IMIPENEM tiene el espectro antibacteriano más amplio, y es activo contra cocos y bacilos grampositivos y negativos, aerobios y anaerobios. Se han reportado resistencia intrínseca al IMIPENEM en *Pseudomona maltophilia*, *Streptococo faecium*, JK corynebacterias, y otros ( 8 ).

El principal sitio de metabolismo del IMIPENEM es a nivel del borde en cepillo del tubulo contorneado proximal a través de la acción de la enzima dehidropeptidasa I, lo cual produce que se excrete aproximadamente el 70% del total de IMIPENEM en su forma pura y descenso de los niveles terapeuticos. Para ello, se han desarrollado diferentes inhibidores de la dehidropeptidasa I, y dentro de ellos, el mejor ha sido la CILASTATINA.

El uso clínico de IMIPENEM/CILASTATINA ( TIENAM\* ) no es inocuo, ya que se han reportado diversos efectos adversos, dentro de los cuales están crisis convulsivas, colitis membranosa, náusea y vómito, así como anomalías en las pruebas hepáticas, eosinofilia, afectación medular, prueba de Coombs positiva, microhematuria, y hemoglobinuria.

Wang y Pappas ( 9 ) mostraron que 7 pacientes (2%) presentaron elevación de creatinina sérica. Nali-Jacobsen ( 10 ) concluyeron que las reacciones adversas se presentaron en el 23% de sus pacientes, siendo las más frecuentes las crisis convulsivas. En dos pacientes se presentó hiponatremia como complicación severa y uno cursó con elevación de urea y creatinina séricas. Norrby y Bernard ( 11 ) en su estudio multicéntrico, señalaron

que en 35 de 105 pacientes tratados con TIENAM\*, presentaron reacción adversa y las principales fueron: Rash/Eritema, diarrea y vómito. Nuevamente dichos autores mostraron alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, afectación medular y elevación de urea y creatinina séricas.

En los diferentes reportes de la literatura mundial, la natriuresis incrementada como efecto adverso renal del uso clínico de TIENAM\*, no ha sido considerada como tal. La presente serie muestra que la elevación del sodio urinario es una complicación potencial durante la administración de IMIPENEM/CILASTATINA, y que se presenta como una modalidad causa-efecto reversible al suspender el tratamiento y aparentemente sin daño renal permanente.

En los reportes de estudios experimentales en animales tratados con TIENAM\* se comprobó necrosis aguda de la porción proximal del túbulo renal. Se ha propuesto que en ésta porción proximal del tubulo renal se acumula un metabolito del farmaco, aunque su total identificación no se tiene, pero que pudiera intervenir en el intercambio y absorción de sodio a nivel del tubulo contorneado proximal, con la consecuente natriuresis, hiponatremia y muerte de los animales de experimentación, de no reponerseles el deficit de sodio.

## CONCLUSIONES.

Las conclusiones a que se llegaron en el presente estudio fueron las siguientes.:

- 1) El uso clínico de IMIPENEM/CILASTATINA no es inocuo y puede producir efectos adversos.
- 2) La administración de TIENAM\* produce aumento de los niveles urinarios de sodio, sin alterar resto de parametros renales.
- 3) La natriuresis incrementada inducida por TIENAM\*, se presenta en forma reversible, y aparentemente sin daño renal permanente.
- 4) Los niveles urinarios de sodio, regresan a los niveles basales pre-tratamiento en un lapso aproximado de 10 días después de haber suspendido el tratamiento con TIENAM\*.
- 5) El pico máximo de elevación urinaria de sodio se presenta alrededor del 10º día del inicio del tratamiento con TIENAM\*.
- 6) Para nuestro conocimiento, el presente estudio constituye el primer reporte de la natriuresis incrementada inducida por TIENAM\* en humanos.
- 7) En caso de seleccionar a TIENAM\* como antibiotico en el tratamiento de alguna infección producida por gérmenes bacterianos susceptibles a su espectro, se deberá vigilar la función renal y sobretodo el nivel urinario de sodio antes, durante y después del tratamiento con TIENAM\*.

BIBLIOGRAFIA.

1. Alberts-Schoenberg G.: Structure and absolute configuration of thienamycin. J AM CHEM SOC 100:6491-6499, 1978
2. Calandra GR., Brow KR.: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with Imipenem/Cilastatin. AM J MED 78: 65-70, 1985
3. Kropp H.: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase-dehydropeptidase I. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 22: 67 - 70, 1982
4. Kropp H., Gerkens L.: Antibacterial activity of Imipenem. The first thienamycin antibiotic. REV INFECT DIS 7( Suppl.) 389- 410, 1985.
5. Wexler HH.: Impact of Imipenem/Cilastatin on renal fecal flora. AM J MED 78: 41 - 46, 1985.
6. Tune BM.: Effect of organic acid transport inhibitors on renal cortical uptake and proximal tubular toxicity of cephalorine. J PHARMACOL EXPER THER 181: 250 - 256, 1972.
7. Neu HC.: Comparative in vitro activity of N-formimidoyl thienamycin against gram positive and gram negative aerobic and anaerobic species and its betalactamase stability. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 21: 180-187, 1982.
8. Norrby SR.: Imipenem/Cilastatin :Monotherapy of Hospital Infections SCAND J INFECT DIS ( Suppl.) 52: 5-6, 1987
9. Wang C., Pappas F.: Intramuscular Imipenem/Cilastatin in the treatment of mild and moderate infections. SCAND J INFECT DIS ( Suppl.) 52: 32-39, 1987.
10. Nalin DR., Jacobsen CA.: Imipenem/Cilastatin therapy for serious infections in neonates and infants. SCAND J INFECT DIS (Suppl.) 52: 46-55, 1987
11. Norrby SR.: Imipenem/Cilastatin versus amikacin plus piperacilin in the treatment of infections in neutropenic patients: A prospective randomized multiclinic study. SCAND J INFECT DIS(Suppl.) 52:65-78,1987.