

## INFECTOLOGÍAS

## USO DE MEROPENEM EN INFECCIONES BACTERIANAS COMPLICADAS

Juan Daniel Sibaja Jiménez\*

### SUMMARY

**An adequate initial antimicrobial therapy is fundamental in determining the course of severe bacterial infections. The emergence of carbapenems, such as broad-spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics, constitutes an option to consider as initial empiric therapy for the management of severe bacterial infections in hospitalized patients, supported by its proven therapeutic efficacy, safety and tolerability.**

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas severas requieren de una iniciación y selección antibiótica

pronta y efectiva, con el fin de evitar complicaciones, incluyendo la muerte. Habitualmente se utiliza una terapia empírica con un agente de amplio espectro de actividad antibacteriana hasta que el patógeno sea identificado y se seleccione un agente con actividad antibacterial específica contra determinado organismo (5). Los carbapenems pertenecen a la familia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y poseen como característica particular el ser estables a la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas. Estos agentes poseen actividad bactericida ante un amplio rango de agentes Gram positivos así como Gram negativos y también

poseen actividad sobre bacterias anaerobias. (17) Meropenem es junto con la combinación Imipenem/Cilastatina uno de los miembros mejor establecidos de la familia de los carbapenems, utilizado principalmente en el manejo de pacientes moderadamente o severamente comprometidos por infecciones nosocomiales o con infecciones polimicrobianas (17). Meropenem está indicado como terapia empírica previo a la identificación del microorganismo causal, o bien para infecciones causadas por una ó más bacterias susceptibles tanto en adultos como en niños en distintas localizaciones, que incluyen la neumonía nosocomial y

\* Médico General.

Correspondencia: juandaniel61@gmail.com

neumonías adquiridas en la comunidad severas, infecciones intra-abdominales complicadas, septicemia, neutropenia febril, infecciones complicadas de tejidos blandos, meningitis bacteriana, infecciones complicadas del tracto urinario e infecciones ginecológicas. (8)

### MECANISMO DE ACCIÓN Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

Así como otros carbapenems, éste interfiere con la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo su crecimiento y por ende resultando en la muerte celular. (9)

Al penetrar la pared celular bacteriana, el Carbapenems, se une con gran afinidad y específicamente a las proteínas de enlace de la penicilina (PBPs, por sus siglas en inglés) volviéndolas inactivas. (17). La afinidad mayor es para las PBPs de tipo 2, 3 y 4 de *Escherichia coli* y *Pseudomonas Aeruginosa* y las PBPs 1, 2 y 4 de *Staphylococcus aureus*. (9). A su vez, Carbapenems tiene alta estabilidad a la hidrólisis producida por todas las serinas  $\beta$ -lactamasas, y a diferencia de Imipenem, es relativamente estable a la dihidropeptidasa humana-1. (9) En cuanto a los mecanismos de resistencia, se conoce que las carbapenemasas pueden afectar la actividad del

Meropenem, entre ellas las más potentes incluyen a las B metalo- $\beta$ -lactamasas, cuya producción es intrínseca para *S. maltophilia*, pero que también puede ser adquirida por *S. aeruginosa* y otras bacterias Gram negativas. La pobre afinidad de unión de los carbapenems a algunos PBPs presentes en bacterias como *Enterococcus* spp; *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, les confiere a estos organismos resistencia natural a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. (4) Se ha observado que el Carbapenems tiene un bajo potencial para seleccionar cepas resistentes *in vitro* (7) y también se ha observado resistencia cruzada con microorganismos aislados resistentes a otros carbapenems (9).

### CONSIDERACIONES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

Las concentraciones máximas medias y sus correspondientes valores de área bajo la curva de la administración de Meropenem en infusión de 30 minutos en individuos sanos muestra un comportamiento dosis dependiente, pero no existe una proporcionalidad absoluta entre un rango de dosis de 0.25-2 gramos de meropenem. (2) Carbapenems es distribuido ampliamente en distintos tejidos

y fluidos corporales (incluyendo líquido intersticial) y posee un volumen aparente de distribución entre 12.5 y 20.7 litros en individuos sanos. (10) La mayoría de la dosis administrada por vía intravenosa de Carbapenems no es metabolizada, produciendo un único metabolito, que es microbiológicamente inactivo. (2) La vida media de eliminación en individuos con función renal normal es de aproximadamente una hora y el 70% de la dosis administrada es excretada por la vía urinaria sin sufrir cambios en el transcurso de 12 horas, de allí que el aclaramiento plasmático se vea reducido cuando existe compromiso renal, por lo que se requiere ajuste de dosis con aclaramientos de creatinina inferiores a 51 ml/min en adultos sin que se haya estudiado su uso en pacientes pediátricos con compromiso renal. (2) No existen cambios farmacocinéticos de Meropenem en situaciones de compromiso hepático. La unión a proteínas de Meropenem es de aproximadamente 2%, de allí que interacciones medicamentosas basadas en este mecanismo no son esperables. Los únicos estudios específicos para interacciones llevados a cabo a la fecha para Carbapenems son con probenecid, no recomendándose su coadministración. (9). También, se han observado reducciones de las concentraciones séricas

de ácido valproico, resultado en niveles subterapéuticos en algunos individuos (14). En adultos, la dosis recomendada es de entre 1.5-6 gramos por día divididos en 3 dosis, generalmente entre 0.5-1 gramo cada 8 horas dependiendo del tipo y severidad de la infección, susceptibilidad del patógeno y la condición del paciente. Las excepciones a este recomendación son el tratamiento de infecciones respiratorias crónicas en pacientes con fibrosis quística y en el tratamiento de meningitis bacteriana, donde se deben administrar 2 gramos cada 8 horas, y en la neutropenia febril donde se debe administrar 1 gramo cada 8 horas.

### ACTIVIDAD BACTERICIDA

Los datos de susceptibilidad para Carbapenems han sido obtenidos en su mayoría del programa de vigilancia MYSTIC, lanzado en 1997 para monitorear los patrones de resistencia antimicrobianos generados en hospitales utilizando carbapenems (específicamente Carbapenems). (3) Dichoprograma sirve de guía para el clínico como referencia para evaluar las susceptibilidades de determinado microorganismo así como las variaciones geográficas en los patrones de resistencia. Como dato interesante, los resultados para el período entre 1997-2004

muestran que no hubo un aumento significativo en la resistencia a Carbapenems en ese período. (3) Con respecto a las bacterias Gram negativas aeróbicas, Carbapenems ha demostrado tener actividad antibacteriana *in vitro* contra *Citrobacter freundii*, *C.koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* y *Serratia marcescens*; siendo la concentración mínima inhibitoria para inhibir al 90% de bacterias aisladas (CMI90) de  $\leq 0.25$  mg/L y las tasas de susceptibilidad entre 98.1–100%. (1) En cuanto a las bacterias Gram positivas aeróbicas se ha reportado buena actividad *in vitro* contra cepas de *Staphylococcus Aureus* sensible a meticilina, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* (incluyendo aislados resistentes a penicilina), así como estreptococcus del grupo viridans, con valores de CMI90 entre 0.25 -2 mg/L y tasas de susceptibilidad de entre 95.3-100%. (1) Entre las bacterias anaeróbicas en las que se ha determinado actividad *in vitro* de Carbapenems se encuentran *Bacteroides Fragilis*, *Clostridium Difficile*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp; *Prevotella* spp; con valores de MCI90 entre 0,125-4 mg/L con tasas de susceptibilidad del 100% a excepción de *B. fragilis* (MCI90 de 8 mg/L y tasa de susceptibilidad

de 88.9%). (1)

### CONCLUSIONES

Múltiples estudios han confirmado la importancia de un inicio apropiado del tratamiento antimicrobiano para mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad en pacientes con infecciones bacterianas severas (6,16). Cuando falla el uso de terapia antimicrobiana empírica, usualmente la causa recae en la resistencia bacteriana unida a una mala selección de la terapia utilizada (12). Desde hace ya algún tiempo, se han cambiado las recomendaciones sobre terapia empírica al uso de agentes de amplio espectro, habitualmente combinados con otros agentes de mecanismo de acción distinto, con el objetivo de lograr una mejor cobertura del patógeno causal (12). Es así como los carbapenems fueron identificados en la época de los 70's como una nueva clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro. Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas avalan el uso de Carbapenems como opción inicial de tratamiento en condiciones varias que incluyen infecciones polimicrobianas necrotizantes de piel, infecciones del sitio quirúrgico, neutropenia febril, entre otras (15). En diferentes estudios clínicos Carbapenems ha

demostrado su eficacia terapéutica, seguridad y tolerabilidad con comparadores como imipenem/cilastatina (11,13), así como el hecho de contar con programas de vigilancia de aparición de resistencia como MYSTIC, que hacen que Carbapenems continúe siendo en la actualidad una opción importante en la selección inicial de tratamiento de infecciones bacterianas severas en pacientes hospitalizados.

## RESUMEN

La selección de una terapia antimicrobiana inicial adecuada es fundamental para determinar el curso de las infecciones bacterianas severas. El surgimiento de los carbapenems, entre ellos Meropenem, como antibióticos  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro, constituye una opción a considerar como terapia empírica inicial para el manejo de infecciones bacterianas severas en pacientes hospitalizados, respaldado por su eficacia terapéutica comprobada, seguridad y tolerabilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Datos de Archivo, AstraZeneca, 2008.
2. Electronic medicines compendium. Meronem IV 500mg & 1g, summary of product characteristics from the electronic medicines compendium [online]. Disponible en URL: <http://www.emc.medicines.org.uk/> [Accesado 2011 Dic 05]
3. Jones RN, Mendes C, Turner PJ, et al. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005 Dec; 53 (4): 247-56
4. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 71-4
5. Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003; 63 (20): 2157
6. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000 Sep; 31 Suppl. 4: S131-8
7. Lowe MN, Lamb HM. Meropenem: an updated review of its use in the management of intra-abdominal infections. *Drugs* 2000;60: 619-46
8. Merrem/Meronem<sup>TM</sup> (IV, 500mg, 1g): core data sheet. AstraZeneca, 2006 Sep
9. MerremRM IV (meropenem for injection): US Prescribing Information. AstraZeneca, 2007 Feb
10. Moon YSK, Chung KC, Gill MA. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. *Clin Infect Dis* 1997 Feb; 24 (Suppl. 2): 249-55
11. Nichols RL, Smith JW, Geckler RW, et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995 Apr; 88 (4):397-404
12. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jul; 156 (1): 196-200
13. Shah PM, Heller A, Fuhr HG, et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996; 24 (6): 480-4
14. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, et al. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (7-8): 1130-6
15. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 15; 41 (10): 1373-406
16. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 Jun; 51 (6): 1987-94
17. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67 (7): 1027-52