

INTRODUCCIÓN

Los carbapenémicos en general, y meropenem particularmente, constituyen un grupo de especial interés en Pediatría para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes, nosocomiales y de pacientes inmunodeprimidos¹⁻³. De los cuatro carbapenémicos disponibles (imipenem-cilastina, meropenem, ertapenem y doripenem) todos, a excepción de doripenem, están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso en niños mayores de tres meses, aunque no están contraindicados en menores⁴⁻⁶. No obstante, su principal indicación son las infecciones del sistema nervioso central (SNC).

FARMACOCINÉTICA DE MEROPENEM EN PEDIATRÍA

El perfil farmacocinético de meropenem en niños tiene algunos cambios según la edad, aunque todos los parámetros farmacocinéticos tienden a estabilizarse y parecerse más al del adulto a partir de los 2 años de edad⁷.

La vida media de meropenem tiene tendencia a disminuir con la edad. En lactantes de 3-5 meses es de 1,75 horas, con una reducción discreta a 1,5 horas hasta los 2 años de edad y menor diferencia respecto a los adultos a medida que se avanza en edad⁶⁻⁸.

El volumen de distribución es otra característica importante de la farmacocinética en niños. Es mayor en neonatos y varía a medida que el niño se hace mayor hasta llegar a la edad de 2 años. La distribución de meropenem es generalizada con buena penetración en tejidos y fluidos. Las concentraciones de meropenem se elevan a medida que se aumenta también la dosis sobre el rango posológico de 10 a 40 mg/kg. En niños entre 1-48 meses de edad que reciben meropenem a dosis de 20

mg/kg o 40 mg/kg, las concentraciones en LCR varían entre 0,1 a 2,8 mg/L y entre 0,3 a 6,5 mg/L, respectivamente. El factor más importante en la distribución en el LCR es el grado de inflamación meníngea, como también sucede con otros fármacos conocidos. Por tanto, las variaciones individuales entre pacientes son debidas probablemente a este fenómeno. En cualquier caso, las concentraciones de meropenem en LCR cuando se administra a dosis de 40 mg/kg exceden la CMI_{90} de la mayoría de los microorganismos que causan meningitis⁶⁻⁸.

La vía de eliminación más importante de los carbapenémicos en niños es la renal, por tanto en caso de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis, aunque a diferencia de lo que ocurre en los adultos no está bien establecida. Imipenem no debe utilizarse en insuficiencia renal o en caso de que se haga debe reducirse la dosis, sobre todo por la cilastina que se acumula más que imipenem. Del mismo modo, se recomienda reducir las dosis de meropenem. Las pautas en niños de menos de 50 kg no están establecidas, pero si el peso es ≥ 50 kg se aplican las de los adultos, en los que hay modificaciones a partir de un aclaramiento de creatinina menor a 51 ml/min⁶⁻⁸:

- Aclaramiento de creatinina entre 26 y 50 ml/min: una dosis cada 12 horas
- Aclaramiento entre 10 y 25 ml/min: la mitad de dosis cada 12 horas
- Aclaramiento < 10 ml/min: una dosis cada 24 horas

Meropenem se elimina por hemodiálisis y en el caso de que fuera necesario un tratamiento continuado se recomienda que la unidad de dosis (basada en el tipo y gravedad de la infección) se administre al finalizar el proceso de hemodiálisis, para restaurar las concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces. Por último, la insuficiencia hepática no afecta la farmacocinética de meropenem⁶⁻⁸.

MEROPENEM, CARACTERÍSTICAS QUE DEFINEN SU INDICACIÓN EN LA INFANCIA

La ficha técnica de meropenem en el apartado de Pediatría, literalmente, consta de la siguiente información: *niños menores de 3 meses: no se ha establecido la seguridad y efica-*

Correspondencia:
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Av. Menéndez Pelayo 65.
28009 Madrid.
Bperez.hnjs@salud.madrid.org

cia de meropenem y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos de farmacocinética sugieren que 20 mg/kg cada 8 horas puede ser un régimen apropiado. En niños desde 3 meses hasta 11 años y con un peso de hasta 50 kg, los regímenes de dosis recomendados (administrada cada 8 h): 10 ó 20 mg/kg para neumonía, incluyendo neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones complicadas intraabdominales e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos; 20 mg/kg para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril y 40 mg/kg para infecciones broncopulmonares en fibrosis quística y meningitis bacteriana aguda. En niños con un peso superior a 50 kg se debe administrar dosis de adultos. No hay experiencia en niños con insuficiencia renal.

Meropenem se administra normalmente por perfusión intravenosa durante aproximadamente 15 a 30 minutos. Alternativamente, se pueden administrar dosis de meropenem de hasta 20 mg/kg mediante un bolus intravenoso durante aproximadamente 5 minutos. Se dispone de datos limitados sobre seguridad para avalar la administración de una dosis de 40 mg/kg en niños mediante inyección intravenosa en bolus.

En un estudio observacional, prospectivo, multidisciplinario y multicéntrico en hospitales españoles, se ha evaluado la dosis, la eficacia y la tolerabilidad de meropenem en pacientes pediátricos con infecciones moderadas y severas. Se incluyeron 258 pacientes, divididos en dos subgrupos (< 1 año y 1-14 años) con seguimiento y control a las 48 horas de comenzar el tratamiento, al término de éste y a la semana de haberlo finalizado. Las infecciones fueron de adquisición nosocomial en el 37,5% de los casos entre 1 y 14 años y en el 79,7% en menores de un año. El 79% de los pacientes recibieron 20 mg/kg/8 horas de meropenem y en un 43,8% de los casos meropenem se combinó con antifúngicos, glucopéptidos o ambos. La evolución clínica a la curación fue similar en los dos grupos de edad y no se detectaron efectos adversos importantes. El motivo de la elección de meropenem puede verse en la tabla 1⁹. En este trabajo se constata la importancia de dar a conocer la experiencia generada por los estudios multidisciplinarios y multicéntricos realizados, para luego identificar

las tendencias en la incidencia de patógenos y en el desarrollo de la resistencia bacteriana. La identificación de patógenos emergentes tiene trascendencia local, pero con extensión nacional e internacional.

Hay varios aspectos clínicos que justifican un apartado específico de meropenem en Pediatría. Uno es el mayor número de indicaciones en infecciones del SNC respecto a los adultos, donde se hace preferentemente en neumonías complicadas. Otro es la duración del tratamiento, si bien ésta varía entre adultos y niños según la infección, las pautas suelen ser de un mínimo necesario de 7 días para una infección localizada sin repercusión sistémica importante⁷. Por último, aunque los carbapenémicos se suelen utilizar en monoterapia, a veces se combinan con otros antibióticos más tóxicos como los aminoglucósidos o glucopéptidos. Este aspecto se valora aún más en Pediatría, dado que los aminoglucósidos se evitan generalmente en niños por su ototoxicidad y nefrotoxicidad.

MEROPENEM: INDICACIONES EN PEDIATRÍA Y EFICACIA CLÍNICA

La población menor de 18 años representa entre el 10 y el 15% del total en los países desarrollados, sin embargo, requiere un número importante de consultas e ingresos. Los carbapenémicos están, en general, indicados en niños con infecciones graves y por microorganismos con resistencia probada o sospechosa a los antimicrobianos de uso habitual^{6,9-11}.

La utilización de meropenem en pediatría se hace sobre todo en unidades de cuidados intensivos, oncología, áreas de trasplante y en cirugía abdominal. El comienzo de la prescripción puede ser empírica, como tratamiento definitivo cuando se conoce el microorganismo causal y su sensibilidad, o bien para ampliar espectro cuando el paciente tiene una evolución mala. Por cuadros clínicos, el uso de meropenem destaca en sepsis severas y en infecciones nosocomiales como la neumonía asociada a ventilación mecánica, posquirúrgicas por cirugía abdominal complicada y polimicrobianas con aerobios y anaerobios¹⁰. La duración del tratamiento es una variante importante, aunque en general se trata de ajustarlo entre la efectividad y el riesgo de sobreinfecciones y/o inducción de resistencias⁹. La monoterapia con carbapenémicos es lo más habitual en pediatría. Además, no se han encontrado diferencias significativas al combinarlo con aminoglucósidos, tanto en la efectividad como en el desarrollo de resistencias^{11,12}.

Meningitis

Meropenem es el único de los carbapenémicos aprobado para esta indicación en niños por encima de los 3 meses de edad. La dosis para esta indicación es de 40 mg/kg/ dosis cada 8 horas⁵. Con imipenem-cilastina la incidencia de convulsiones es mayor, por lo que no está aprobado^{13,14}. Según los estudios realizados la tasa de curación clínica y microbiológica de meropenem es del 97%, comparable a la de cefotaxima^{5-7,15} y ha desplazado a esta cefalosporina cuando *Streptococcus pneu-*

Tabla 1 Motivo de elección de carbapenem en el estudio⁹

Motivo de la elección de meropenem	Global (N=263)	
	N	%
Amplio espectro	184	70,0
Cobertura empírica	147	55,9
Confianza en la eficacia clínica	126	47,9
Mínimo índice de resistencias	57	21,7
Perfil de tolerabilidad	37	14,1
Disminución del aporte de líquidos	27	10,3
Disminución de morbi/mortalidad	21	8,0
Otros*	33	12,5

moniae es resistente. Un estudio reciente demuestra la eficacia de meropenem en los casos de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefotaxima¹⁵. Otras indicaciones de meropenem según la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) son las infecciones neuroquirúrgicas y las meningitis por traumatismo craneoencefálico y por bacilos gramnegativos¹⁶.

Neutropenia febril

El tratamiento empírico de la neutropenia febril debe incluir la combinación de un betalactámico junto con un aminoglucósido y/o glucopéptido. Varios autores concluyen que la monoterapia con carbapenémicos en niños neutropénicos es suficiente y tan efectiva como ceftazidima sola o combinada^{6, 15, 17-21}. El metaanálisis de Paul et al sobre ensayos clínicos randomizados en monoterapia empírica para la neutropenia febril, concluye que la monoterapia con carbapenémicos (imipenem y meropenem), ceftazidima o piperacilina-tazobactam son efectivas. Entre los efectos adversos se destaca un mayor número de casos de colitis pseudomembranosa con carbapenémicos que con cefalosporinas, aunque no hay diferencias en mortalidad global^{11, 12}.

Infecciones respiratorias bajas

Imipenem y meropenem han sido recomendados por la IDSA y la *American Thoracic Society* (ATS) para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior. Los resultados clínicos oscilan entre el 75 y 91%, y curación bacteriológica entre un 50% y 75%^{22, 23}.

La eficacia de meropenem en neumonías complicadas de la comunidad en niños (neumonía necrosante, por neumococo multirresistente o en inmunodeprimidos) es muy alta con porcentajes cercanos al 100% y comparable a las cefalosporinas de tercera generación. Además, está en estudio la dosis única diaria, que parece ser una buena opción de tratamiento parenteral^{24, 25}.

La infección bronquial es un factor determinante en la evolución de los pacientes con fibrosis quística. El pulmón, como nicho ecológico, se coloniza e infecta progresivamente según la edad, primero por grampositivos y después por gramnegativos nosocomiales y multirresistentes. La suma de estos factores etiológicos y la antibioterapia prolongada, determina que con frecuencia se encuentren microorganismos multirresistentes que dificultan el control de la progresión de la colonización/infección con un deterioro de la función broncopulmonar. La evolución de la colonización/infección, tiene un ciclo básico que se agrava cuando el deterioro es producido por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a tres o más antibióticos y por otros bacilos gramnegativos no fermentadores intrínsecamente multirresistentes. Las resistencias a carbapenémicos no son frecuentes e incluso, a pesar de ellas, meropenem se utiliza de primera elección dado que permite un adecuado tratamiento empírico y mantiene la calidad de vida de los pacientes, con la posibilidad de adecuar la terapia a un espectro más reducido tan pronto se tiene información del antibiograma²⁶. En las rea-

laciones de la infección crónica de esta entidad clínica, la asociación de meropenem con tobramicina se ha comparado con la de ceftazidima y tobramicina, alcanzando tasas de curación que rondan el 90-98%, más altas que con ceftazidima²⁶⁻²⁹.

Infecciones intraabdominales

Se trata de infecciones polimicrobianas con microorganismos, en general, sensibles a carbapenémicos. La indicación de los carbapenémicos en la infección intraabdominal ha sido establecida por la FDA y se reservan para tratar las formas complicadas³⁰.

Infecciones cutáneas y de partes blandas

La FDA también ha aprobado el uso de los carbapenémicos para el tratamiento de celulitis y fascitis necrosantes e infecciones polimicrobianas complicadas³¹.

Sepsis

Tanto meropenem como imipenem están aprobados en esta indicación y sus resultados son comparables a los de las cefalosporinas. Se aconsejan en tratamiento empírico o dirigido cuando hay sospecha de microorganismos anaerobios, nosocomiales y multirresistentes, y en situaciones graves. Si existe afectación concomitante del SNC es de elección meropenem³²⁻³⁶.

Infecciones del tracto urinario

Dado su eliminación renal y su indicación en formas complicadas con patógenos nosocomiales y multirresistentes (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y enterobacterias productoras de BLEE), meropenem es una alternativa terapéutica a imipenem-cilastatina en pacientes con infección urinaria complicada.

EFECTOS ADVERSOS

En general los efectos adversos de meropenem son escasos. En un estudio en 6.154 pacientes hospitalizados tratados con meropenem, de los cuales unos 1.000 eran niños, el 16% desarrolló efectos adversos frente al 11% del grupo de las cefalosporinas²⁵. En otro estudio realizado por Norrby et al³⁷ en 5.026 pacientes tratados con meropenem la toxicidad más frecuentes fue la siguiente: diarrea 2,3%, erupción cutánea 1,4%, náuseas y vómitos 1,4 %, y cefaleas 0,4%. Las flebitis son ocasionales igual que el aumento transitorio de las enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitosis. En general, la suspensión del tratamiento por estos efectos puede acercarse a un 2,7%.

INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Las interacciones son poco frecuentes. Destaca el aumento de la vida media de meropenem cuando se administra junto a probenecid. Por otro lado, tanto meropenem como imipenem re-

ducen los niveles de ácido valproico. Una revisión de la literatura nos permite considerar la actitud a tomar dependiendo del empirismo, enfermedad de base y situación clínica en la que se encuentra el paciente con tanta necesidad de ambos fármacos, ácido valproico y meropenem. Meropenem puede ejercer un aumento de la eliminación renal de ácido valproico, con disminución consiguiente de los niveles séricos. En primer lugar, si coinciden ambos fármacos deben monitorizarse muy de cerca los niveles de valproico en plasma por sus consecuencias sobre el SNC (aumento de crisis convulsivas). La suspensión de meropenem eleva los niveles séricos de ácido valproico en tres y cuatro veces los mantenidos durante el tratamiento. Ejemplo de esta interacción son los tres casos de niños con enfermedad de base en el SNC publicados por Nacarkucuk et al³⁸. El primero se trata de un niño con parálisis cerebral y una neumonía nosocomial por *Acinetobacter baumannii* que convulsionó durante el tratamiento concomitante. Los niveles de valproico descendieron a dosis subterapéuticas de 15 mg/L, pero tan pronto se suspendió meropenem al día 30, pasaron a 34 mg/L el día 32 y a 114 mg/L el día 37. Lo mismo sucede con el segundo caso que era un síndrome de West y neumonía nosocomial. Los niveles séricos de ácido valproico se duplicaron tras la suspensión de meropenem. El tercer paciente era un niño de 14 meses con síndrome de West e hidronefrosis con pielonefritis por *A. baumannii*, en el que durante el tratamiento simultáneo los niveles de ácido valproico descendieron a 13 mg/L el día 6 y a 10 mg/L el día 14. Al finalizar el tratamiento los niveles pasaron a 62, 98, 111, 89 y 87 mg/L los días 21, 24, 35, 44 y 49, respectivamente. Lo mismo se ha observado en otras publicaciones³⁹⁻⁴³.

DOSIFICACIÓN DE MEROPENEM

La dosis de meropenem varía con la edad del niño, la gravedad de la infección, las condiciones del paciente y el microorganismo causal (tabla 2).

La administración se puede realizar en bolo o bien en infusión durante 15–30 minutos. Algunos estudios han comprobado la viabilidad de la administración en infusión continua de 3–4 horas de meropenem. Como la actividad bactericida es tiempo dependiente, ésta mejora con la infusión prolongada de 30–60 minutos. El problema reside en la falta de estabilidad del principio activo a temperatura ambiente. Meropenem se degrada a razón de un 10% a temperatura de 25°C después de 3 a 5 horas, pero la estabilidad está asegurada a temperaturas de 15 a 25°C durante 1–4 horas. Por otro lado, meropenem requiere una línea venosa exclusiva para él.

FARMACOECONOMÍA DE MEROPENEM

Las consideraciones farmacoeconómicas en la selección de un antibiótico deberían tener en cuenta además del coste específico del fármaco, los asociados al tratamiento independientemente de la selección antibiótica.

Para ello, McKinnon et al.³³ revelan varios aspectos de interés a considerar. En general, cuanto más caros son los

Tabla 2		Dosificación de meropenem	
Circunstancia		Dosis	
Edad			
Niños < 3 meses		20 mg/kg/8 h ¹	
Niños desde 3 meses a 11 años y con un peso de hasta 50 Kg		10–40 mg/kg/8 h	
Niños > 50 kg de peso		500 mg–2 g/8 h	
Infección			
Meningitis		40 mg/kg/8 h o 2 g/8 h ²	
Fibrosis quística		40 mg/kg/8 h o 2 g/8 h ²	
Neutropenia febril		20 mg/kg/8 h o 1 g/8 h ²	
Infección intraabdominal		20 mg/kg/8 h o 500 mg–1 g/8 h ²	
Neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial		20 mg/kg/8 h o 500 mg–1 g/8 h ²	
Infección complicada del tracto urinario		20 mg/kg/8 h o 500 mg–1 g/8 h ²	
Infección complicada de la piel y tejidos blandos		20 mg/kg/8 h o 500 mg–1 g/8 h ²	

¹ No se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en niños menores de 3 meses y no se ha identificado el régimen óptimo de dosis. Sin embargo, los limitados datos de farmacocinética sugieren que éste podría ser un régimen apropiado.

² Niños > 50 kg de peso

antibióticos, mayor es la preocupación de los sistemas de salud por contener los costes. La inclusión de un antibiótico en el petitorio de farmacia implica una valoración en profundidad de los costes asociados a la terapia. En un estudio publicado en 1997, el coste medio hospitalario de una neumonía adquirida en la comunidad era de 5.711 dólares (entre 4.259–7.545), sin embargo el coste exclusivo del antibiótico sólo representaba un 4% de esta cantidad. Por otro lado, los fallos terapéuticos resultan en un aumento de la estancia media y de allí la consideración del coste total, que incluye el antibiótico y sus costes específicos (jeringas, sistemas, etc.), la labor de farmacia (farmacéutico, enfermera, tiempo por dosis, etc.) que se estiman en unos 10 dólares por dosis, los efectos adversos, la intolerancia, los recursos diagnósticos, las superinfecciones y la necesidad de nuevos fármacos. Por tanto, el coste total depende de: fallos terapéuticos, estancia hospitalaria, administración del fármaco, efectos adversos, monitorización y coste del fármaco.

Últimamente, varios autores⁴⁴ han analizado en detalle estos aspectos. El gran componente del coste es la estancia hospitalaria y por tanto toda estrategia que quiera documentar el coste terapéutico deberá considerar el coste total del proceso hasta su curación y no el coste día que es parcial y no permite ver la globalidad. Con este marco, no es difícil estimar, aunque sólo sea por costes, la rentabilidad de un correcto diagnóstico, un tratamiento adecuado empírico dirigido desde un primer momento y la curación sin recidivas.

MEROPENEM, LA OMS Y LA EMEA

La OMS ha incluido a meropenem en la lista de medicinas esenciales para pediatría. En ella se encuentran los medicamentos de esencial prioridad para cubrir necesidades básicas en salud y una complementaria de áreas especializadas, para procesos específicos según acceso a diagnósticos y de mayor coste. En el apartado 6.2.1. Betalactámicos del Grupo 6 ANTI – INFECTIVE MEDICINES, se incluyen: amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, cefazolina, ceftriaxona, etc. y **carbapenémicos**⁴⁵. La European Medicines Agency (EMA) mediante un proceso de selección también ha considerado a meropenem como un fármaco para el tratamiento de las meningitis en pediatría⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Turner PJ. Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 185-92.
- Goossens H. The MYSTIC Study Group (European Centre only). MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from Europe: comparison of antibiotic susceptibilities between countries and centre types. *J Antimicrob Chemother* 2000; 39:52.
- Goossens H. MYSTIC program: summary of European data from 1997 to 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:183-189.
- Shah PM. Parenteral carbapenem. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1:175 – 80.
- Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:23-37.
- Balwin CM, Lyseng – Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68:803 – 38.
- Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantausch BA. Carbapenem in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25:593-9.
- Nicolau DP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008; 47:S32-S40.
- Perez Gorricho B, Zapardiel Ferrer J y Grupo de Estudio de Meropenem en Pediatría. Meropenem en el tratamiento empírico en niños hospitalizados. *Rev Esp Quimioter* 2004; 17:341-49.
- Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:93-100.
- Norrby SR. Carbapenem in serious infections: a risk – Benefit assessment. *Drug Saf* 2000; 22:191-4.
- Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176-89.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus betalactam – aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328 (7441): 668.
- Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:340-45.
- Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 5-7.
- Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH Jr et al. Prospective randomized investigator – blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 918-23.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-84.
- Commetta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 382-9.
- Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:918 – 23.
- Cometta A, Viscoli C, Castagnola E, Massimo L, Giacchino R, Gibson B et al. Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Gimema Infection Program. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:744 – 8.
- Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 841-53.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30, suppl 1:S51-S59.
- Joseph J and Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:561-75.
- Vallés J, Rello J, Ochagavía, Garnacho J, Alcalá MA for the Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Chest* 2003; 123: 1615-1624.
- Schuler D. Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: randomised comparison with cefotaxime, alone or combined with metronidazole or amikacin. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36, suppl A:99-108.
- Bradley JS. Selecting therapy for serious infections in children: maximizing Safety and efficacy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31:405-10.
- Byrne S, Maddison J, Connor P, Doughty I, Dodd M, Jenney M et al. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas* spp. Infections in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1995;36, suppl A:135-43.
- Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A, Reinhardt D, Kappler M, Griese M. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:142-6.

28. Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs. ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:2336-46.
29. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-688.
30. Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY et al. A randomized double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997; 132:1294-302.
31. McKinnon PS, Paladino JA, Grayson ML, Gibbons GW, Karchmer AW. Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24:57-63.
32. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-155.
33. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115:529-535.
34. Cunha BA. Fever in the critical care unit. *Crit Care Clin* 1998; 14:1-14.
35. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361:2068-2077.
36. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-2751.
37. Norrby SR, Gildon KM. Safety profiler of meropenem: a review of nearly 5.000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:3-10.
38. Nacarkucuck E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatric Neurology* 2004; 31:232-234.
39. Baraboutis IG, Marangos MN, Skoutelis A. Meropenem-aggravated seizure activity in progressive myoclonus epilepsy. *Intern J Antimicrob Agents* 2008; 31:177-179.
40. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1130-6.
41. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol* 2005; 20:456-7.
42. Trope A, Walsh W, Verjee Z. Lowering plasma valproic acid levels during concomitant therapy with meropenem. *Therapeutic Drug Monitoring* 2005; 27:243.
43. Pérez Plasencia AP, Soy D, Nicolas JM. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:38-9.
44. Scott II RD, Roberts RR. The attributable cost of resistant infections in hospital settings: economic theory and applications. In: Owens R.C., Lautenbach E. eds. *Antimicrobial Resistance: Problem Pathogens and Clinical Countermeasures*. New York: Information Health Care, 2008:1-24.
45. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>.
46. <http://www.emea.europa.eu>.