

Original

Meropenem en el tratamiento empírico de infecciones moderadas o graves en niños hospitalizados de 3 a 12 meses y de 1 a 14 años de edad

B. Pérez-Gorricho¹, J. Zapardiel Ferrero² y Grupo de Estudio de Meropenem en Pediatría

¹Sección de Medicina Preventiva-Infecciosas, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid;

²Departamento Médico AstraZeneca Farmacéutica, Madrid

RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la dosis, la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con meropenem en pacientes pediátricos con infecciones moderadas a graves. Se realizó un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo en 258 pacientes. Fueron analizados y subdivididos en dos grupos (81 menores de 1 año y 177 entre 1 y 14 años de edad), con seguimiento y control a las 48 horas de comenzar el tratamiento, al final de éste y a la semana de haberlo finalizado. Las infecciones eran de adquisición nosocomial en el 37,5% de los pacientes entre 1 y 14 años, y en el 79,7% de los menores de 1 año ($p < 0.001$). El 79% recibieron 20 mg/kg/8 h de meropenem y un 43,8% recibieron tratamiento combinado con antifúngicos, glucopéptidos o ambos. El 77,4% mostró mejoría clínica a las 48 horas, el 74,2% curaron clínicamente al final del tratamiento y el 77,5% estaban clínicamente asintomáticos a la semana de finalizarlo. La evolución clínica a la curación fue similar en los dos grupos de edad. La erradicación microbiológica se observó en un 76,8%, sin diferencias significativas entre ambos grupos. No se detectaron efectos adversos importantes, a excepción de una pancitopenia en una paciente con protocolo por trasplante hepático al tercer día de tratamiento.

Palabras clave: Pediatría - Meropenem - Infección nosocomial

Meropenem as empirical therapy in moderate to severe infections in hospitalized children aged 3 to 12 months and 1 to 14 years

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate the clinical efficacy, dose and tolerability of treatment with meropenem in children with moderate to severe infections. An observational, multicenter, prospective study of 258 children was conducted. Two cohorts (81 under the age of 1 year, and 177 aged 1 to 14 years) were followed up at 48 hours, at the end of treatment, and 1 week later. Nosocomial infections were present in 37.5% of the children aged 1 to 14 years, and in 79.7% of those younger than 1 year of age ($p < 0.001$). A total of 79% received 20 mg/kg/8 h of meropenem; 43.8% received combination treatment with antifungal agents, glycopeptides or both. At 48 hours, 77.4% showed a clinical improvement; 74.2% were clinically cured at the end of treatment, and 77.5% at 1 week after the end of treatment. The clinical outcome was similar in both groups. Eradication or negative control cultures were found in 76.8%, with no difference between the two age groups. No major adverse events were reported, except for one case of pancytopenia after 2 days of treatment in a patient with a transplanted liver.

Key words: Pediatric - Meropenem - Nosocomial infectious diseases

INTRODUCCIÓN

Según el tipo y la localización de la infección, los patógenos más frecuentes en los niños son, en las meningitis y en las sepsis de adquisición extrahospitalaria, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*; en las neumonías hospitalarias y extrahospitalarias, *S. pneumoniae* y otros cocos grampositivos, además de gramnegativos como *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*; en las infecciones de vías urinarias, *Escherichia coli* y otros bacilos gramnegativos; en las infecciones de piel y tejidos blandos, estafilococos; y en las infecciones abdominales hospitalarias y extrahospitalarias, prequirúrgicas y postquirúrgicas, una flora mixta de patógenos aerobios y anaerobios en la cual *P. aeruginosa* destaca en la colitis pseudomembranosa del recién nacido (1-3).

El tratamiento empírico habitual en las infecciones graves en pediatría, como son la sepsis y la meningitis, incluye un antibacteriano betalactámico por vía parenteral, en general una cefalosporina de tercera generación, que en algunos casos se combina en doble terapia con un aminoglucósido, ampliando así el espectro a los gramnegativos (1). La participación de bacterias anaerobias en las infecciones intraabdominales, las infecciones complicadas de partes blandas, los abscesos en el sistema nervioso central, en pacientes inmunodeprimidos y en infecciones endógenas o nosocomiales, etc., hace que en todos estos casos deba asociarse, según la localización, clindamicina o metronidazol, generando así una poliquimioterapia obligada para cubrir las especies anaerobias posiblemente implicadas (1-3).

En el contexto del uso global de antimicrobianos se ha observado una estrecha relación de causa y efecto entre el uso de antimicrobianos y la aparición de mecanismos de resistencia, que ha aumentado fuera y dentro del hospital (4-7). En este sentido han surgido varios estudios, europeos y nacionales, para vigilar el desarrollo y la evolución de la resistencia a los antimicrobianos, de los cuales cabe destacar:

- El Proyecto Alexander (4), dirigido a la vigilancia de la resistencia en patología infecciosa de vías respiratorias bajas en la comunidad.
- El estudio SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (5), referido a la evolución de la resistencia en bacteriemias y a los mecanismos genéticos de transmisión y selección de mutantes.
- El estudio MYSTIC (7), dirigido a la monitorización de las resistencias en infecciones moderadas a graves.
- El estudio ICARE (6), en el cual se demuestra la importancia de las guías de uso de antimicrobianos y de la po-

lítica de antibióticos intrahospitalaria, y cómo pueden tener un efecto reductor en el desarrollo local de resistencias.

La política de antibióticos de elección dentro del hospital ha cuestionado también las terapias combinadas como opción correcta para la reducción de la aparición de microorganismos multirresistentes, y por tanto de su relación con una mayor morbilidad y mortalidad de las infecciones nosocomiales. Otros aspectos a considerar también de especial relevancia al elegir la pauta son el acceso a vías para administración intravenosa (mayor dificultad y menor permanencia en niños por el calibre venoso y por la movilidad), la importancia de cuantificar la administración de líquidos en relación al peso, que hace muy difíciles las diluciones recomendadas, y la seguridad de que el fármaco utilizado no comporte a corto ni largo plazo efectos adversos o toxicidad, ya sea por su composición, sus posibles interacciones y su metabolismo en órganos aún inmaduros cuando se trata de prematuros y lactantes menores de tres meses, en los que además habrá que adecuar la dosis y establecer el intervalo de administración adecuado (8).

Por último, un criterio que la Administración nos obliga a justificar y revisar en nuestras prescripciones es el coste económico, sobre el que debemos reflexionar en la visión global de un proceso. El coste del tratamiento por día no es el que en realidad repercute en la eficiencia de un sistema de salud, sino lo que efectivamente es el coste por proceso, o sea, el coste global que llevó al paciente a su mejoría y la curación del proceso infeccioso en curso que nos ocupa.

El mejor ejemplo de la mayor relevancia de estos aspectos en la edad pediátrica con respecto al adulto son los lactantes, que muchas veces carecen de accesos intravenosos adecuados para mantener infusiones múltiples a un tiempo. Además, puede existir incompatibilidad en la administración entre los distintos antibióticos, o con otros fármacos, por lo que deberá aplicarse una cuidadosa planificación de las administraciones o incluso resultará obligado colocar vías intravenosas adicionales (8). Teniendo en cuenta estos problemas de la terapia múltiple, la monoterapia inicial empírica puede plantearse como de elección.

A lo largo de los últimos años, las cefalosporinas de tercera generación se establecieron como pautas alternativas a los aminoglucósidos, evitando así su toxicidad. Las cefalosporinas, como betalactámicos, ofrecen seguridad y un espectro de actividad que incluye bacilos gramnegativos y cepas de neumococos sensibles y resistentes a la penicilina. No obstante, en la última década se ha producido una dis-

minución de la sensibilidad y han aparecido mecanismos de resistencia en los bacilos gramnegativos a estas cefalosporinas, limitando así su uso.

El meropenem es un betalactámico de amplio espectro del grupo de los carbapenémicos, con actividad frente a aerobios y anaerobios, incluidas las bacterias multirresistentes frecuentes en niños (7, 9). Con meropenem se han obtenido elevadas tasas de curación con muy buena tolerabilidad en poblaciones pediátricas con enfermedades de base específicas, en neumonías, infecciones graves de vías urinarias, infecciones de piel y tejidos blandos, bronquitis, meningitis, sepsis e infecciones en niños neutropénicos (10-21).

No obstante, la utilización de meropenem en infecciones graves en patología general pediátrica debe estar regulada por unas indicaciones estrictas, dado su amplio espectro. Las infecciones moderadas o graves exigen muchas veces tratamientos empíricos con pautas que reduzcan los efectos tóxicos y adversos, y éste es el motivo por el cual se ha extendido la indicación de meropenem.

En esta línea de trabajo, y motivados por los resultados de estudios previos sobre infecciones pediátricas y neonatales, la ausencia de alternativas terapéuticas, la escasa experiencia (17) con los problemas habituales del tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro ampliado y la escasez de referencias en la literatura, hemos considerado de interés recoger la experiencia de dieciocho hospitales de tercer nivel en relación al uso de meropenem en infecciones graves y moderadas en pediatría.

El objetivo principal del estudio fue describir la eficacia del meropenem en el tratamiento de infecciones moderadas o graves en niños hospitalizados en condiciones de práctica clínica habitual. Para ello se estratificó la muestra en dos grupos: niños de 3 a 12 meses y niños de 1 a 14 años de edad. Como objetivos secundarios se evaluaron la tolerabilidad del meropenem y las posibles ventajas que determinaron, en cada caso, la elección del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, abierto, prospectivo y multicéntrico para evaluar la efectividad del meropenem en el tratamiento de infecciones moderadas o graves en niños hospitalizados. Se incluyeron dos cohortes de pacientes según edad (niños de 3 a 12 meses y niños de 1 a 14 años), para comparar la efectividad y la tolerabilidad del meropenem en estas dos poblaciones de pacientes. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 3 meses y menor de 14 años, presencia de signos clínicos y síntomas de una infección grave que requiera un antibiótico parenteral, y

que se les hubiese prescrito meropenem para el tratamiento de su infección. Las infecciones graves que se podían incluir eran infecciones de vías respiratorias bajas, sepsis, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones de piel y tejidos blandos (celulitis, infecciones de herida, abscesos múltiples, quemaduras) e infecciones del sistema nervioso central (meningitis, abscesos, infecciones por *shunt* o válvula ventriculoperitoneal). Se excluyeron del estudio los pacientes con hipersensibilidad conocida a betalactámicos, en estado crítico, neutropénicos, con fibrosis quística, con infecciones por microorganismos resistentes al meropenem, con insuficiencia renal o en tratamiento antibiótico parenteral efectivo en las 72 horas previas al episodio.

El meropenem se administró por inyección intravenosa en *bolus* durante aproximadamente cinco minutos o por infusión intravenosa durante aproximadamente 15-30 minutos. Para los niños mayores de 3 meses y hasta 12 años de edad, se recomienda una dosis de 10-20 mg/kg/8 h por vía intravenosa, dependiendo del tipo y la gravedad de la infección, la sensibilidad del patógeno y el estado del paciente. En los niños con un peso superior a 50 kg se debe utilizar la dosis de adultos (500 mg-1 g/8 h). En meningitis la dosis recomendada es de 40 mg/kg/8 h. La duración del tratamiento se estableció dependiendo del tipo de infección, la gravedad y el estado del paciente. No obstante, para su inclusión se recomendaba un mínimo de 5 días y un máximo de 28 días.

En el estudio se recogieron los datos clínicos y analíticos al inicio, durante el tratamiento y una vez finalizado, para poder evaluar la eficacia clínica y microbiológica. Para evaluar la tolerabilidad se registraron las reacciones adversas ocurridas durante el tratamiento o en el seguimiento.

Se realizaron tres evaluaciones de la eficacia clínica del tratamiento: a las 48 horas, al final y en el seguimiento, a los cinco a siete días de finalizado el tratamiento. A las 48 horas se consignó la existencia de mejoría, ausencia de cambios o empeoramiento, o no evaluable. Para determinar la eficacia clínica al final del tratamiento se definieron las siguientes categorías:

- Curación: resolución de los signos y síntomas de la infección, sin que se manifiesten signos ni síntomas nuevos asociados con la infección original.
- Mejoría: disminución significativa de los signos y síntomas de la infección, pero sin que el paciente llegue a alcanzar la situación clínica previa a la infección y sin que se observe agravamiento ni aparición de síntomas o signos nuevos asociados con la infección original.

- Fracaso: persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos, o agravamiento de uno o más signos o síntomas, o aparición de nuevos signos y síntomas asociados con la infección original.
- No evaluables: no se puede valorar.

La valoración de la eficacia en la visita de seguimiento, a los cinco a siete días tras la finalización del tratamiento, se realizó según las siguientes categorías:

- Curación o recaída: aparición de los signos y síntomas clínicos de la infección primaria que habían desaparecido al finalizar el tratamiento.
- Reinfeción: aparición de signos y síntomas de una nueva infección, diferente a la primaria.
- Indeterminado: no se puede valorar.

La valoración microbiológica se hizo al final del estudio y se definió como:

- Erradicación: erradicación completa de los patógenos iniciales.
- Supuesta erradicación: muestra postratamiento no tomada en pacientes clínicamente curados o mejorados.
- Persistencia: persistencia del patógeno inicial.
- Persistencia supuesta: no hay material disponible para cultivo y se observa fracaso clínico.
- Superinfección: nuevo patógeno aislado durante o después del tratamiento.
- Erradicación parcial: erradicación de uno o más patógenos, pero persistencia de uno o más.
- Colonización: nuevo microorganismo aislado, pero sin clínica de infección.
- No evaluables: falta de información al inicio o ninguna de las anteriores.

La descripción de las características de los pacientes incluidos en el estudio se hizo mediante el estimador puntual y el intervalo de confianza al 95% para cada una de las variables. La estimación de la efectividad del meropenem se realizó mediante el cálculo del estimador puntual y el intervalo de confianza al 95% para la proporción de pacientes que alcanzaron la curación. La comparación de la efectividad entre las dos cohortes de pacientes se realizó mediante la comparación del porcentaje de pacientes en que se alcanza la curación mediante una prueba de χ^2 . La evaluación de la tolerabilidad del meropenem se realizó mediante el cálculo del estimador puntual y el intervalo de con-

fianza al 95% para la incidencia de cada una de las posibles reacciones adversas que ocurrieron. La comparación de la tolerabilidad entre las dos cohortes de pacientes se realizó comparando la incidencia de reacciones adversas mediante la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 263 pacientes, cinco de los cuales no cumplían alguno de los criterios de selección (edad mayor de 14 años, hipersensibilidad a betalactámicos), por lo que la muestra para el análisis de efectividad fue de 258 pacientes. No se recogió la edad de 11 pacientes y por ello no han podido ser incluidos para el subanálisis por grupo de edad.

Las principales características de los pacientes quedan recogidas en la Tabla 1. La edad media fue $4,5 \pm 4,6$ años; en el grupo menor de 1 año la media fue de 6 meses ($0,5 \pm 0,3$ años) y en el grupo de los mayores fue de 6,5 años ($6,5 \pm 4,4$ años). El 41,1% eran niñas y el 58,9% niños, sin diferencias significativas en los subgrupos de edad ($p > 0,05$).

Los motivos de ingreso más frecuentes fueron enfermedades digestivas (29,3%), respiratorias (24%) y del aparato circulatorio (19%), predominando en los niños menores de 1 año las causas cardiovasculares (40%) y respiratorias (26%), mientras que en los de 1 a 14 años fueron las digestivas (38%) y respiratorias (18%). La infección fue de origen hospitalario en el 50,4% de los pacientes y extrahospitalario en el 49,6%. La infección intrahospitalaria ocurrió con mayor frecuencia en los menores de 1 año (79,7%) y la extrahospitalaria en los mayores (62,5%) ($p < 0,001$). Las localizaciones más frecuentes de la infección fueron las vías respiratorias (26%), el aparato digestivo (17,5%), sistémica (17,1%) y neurológica (5,3%).

Más de la mitad de los pacientes (65,4%) habían recibido tratamiento antibacteriano ineficaz previamente al inicio del estudio, siendo más frecuente en el grupo de niños menores (Tabla 1). La mayoría habían recibido cefalosporinas (43,7%), en muchos casos asociadas a glucopéptidos (25%) o antifúngicos (6,1%).

Respecto al tratamiento en estudio, el 79,1% ($n = 208$) recibieron la dosis inicial recomendada de 20 mg/kg de meropenem cada ocho horas, sin diferencias en los subgrupos analizados ($p = 0,601$). La duración media del tratamiento fue de $12,4 \pm 7,8$ días, sin diferencias entre grupos de edad ni entre distintas dosis empleadas.

El 43,8% ($n = 113$) de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano concomitante, sin diferencias entre grupos de edad ($p > 0,05$, estadístico exacto de Fisher). Los tratamientos recibidos fueron glucopéptidos (26,7%), antimicóticos (14,3%) y aminoglucósidos (7,4%) (Tabla 1).

Tabla 1. Principales características de los pacientes.

	Menores de 1 año (n = 81)	1-14 años (n = 171)	Global (n = 263)	p
Sexo (%)				
Niñas	29 (35,8)	73 (42,7)	108 (41,1)	NS
Niños	52 (64,2)	98 (57,3)	155 (58,9)	
Edad, años (mediana, rango)	0,5 (0,5, 0,2-1)	6,5 (5,3, 1,1-17,4)	4,5 (2,7, 0,2-17,4)	
Patología motivo de ingreso (%)*				
Enfermedades digestivas	11 (13,6)	66 (38,6)	77 (29,3)	p <0.001
Enfermedades respiratorias	21 (25,9)	31 (18,1)	63 (24)	
Enfermedades aparato circulatorio	33 (40,7)	16 (9,4)	50 (19)	p <0.001
Fiebre	1 (1,2)	19 (11,1)	26 (9,9)	
Traumatismos	2 (2,5)	16 (9,4)	18 (6,8)	
Enfermedad sistema nervioso	4 (4,9)	10 (5,8)	15 (5,7)	
Localización de la infección*				
Respiratoria	27 (33,3)	39 (22,8)	68 (25,9)	
Digestiva	5 (6,2)	40 (23,4)	46 (17,5)	p <0.001
Sistémica	21 (25,9)	22 (12,9)	45 (17,1)	p <0.001
Neurológica	4 (4,9)	10 (5,8)	14 (5,3)	
Tipo de infección (%)				
Intrahospitalaria	63 (79,9)	63 (37,5)	28 (49,6)	
Extrahospitalaria	16 (20,3)	105 (62,5)	130 (50,4)	p <0.001
Tratamiento antibiótico previo (%)**	64 (79)	104 (60)	172 (65,6)	p = 0.006
Cefalosporinas	46 (56,8)	67 (39,2)	115 (43,7)	
Glucopéptidos	27 (33,3)	39 (22,8)	66 (25,1)	
Aminoglucósidos	16 (19,8)	16 (9,4)	33 (12,5)	
Penicilinas/combinaciones	3 (3,7)	18 (10,5)	21 (8)	
Antifúngicos	7 (8,6)	9 (8,2)	16 (6,1)	
Macrólidos	5 (6,2)	9 (8,2)	15 (5,7)	
Dosis inicial (%) 20 mg/kg/8 h	66 (81,5)	134 (78,4)	208 (79,1)	p = 0.601
Duración media del tratamiento con meropenem, días (mediana, rango)	12,7 (11, 4-45)	12,4 (10, 2-59)	12,4 (11,21, 2-59)	NS
Tratamiento antibiótico concomitante (%)	36 (44,4)	74 (44,4)	113 (43,8)	NS
Glucopéptidos	25 (30,9)	43 (25,7)	69 (26,7)	
Aminoglucósidos	6 (7,4)	13 (7,8)	19 (7,4)	
Antimicóticos	15 (18,5)	21 (12,6)	37 (14,3)	

*Se muestran los motivos citados en >5% de los pacientes; el investigador podía citar varios motivos.

**Tratamientos antibióticos empleados en mas del 5% de los pacientes. Un mismo paciente puede recibir varios antibióticos.

Los principales motivos de elección de meropenem fueron su amplio espectro (70,0%), cobertura empírica (55,9%), confianza en la eficacia clínica (47,9%), mínimo índice de resistencias (21%), tolerabilidad (14%), menor aporte de líquidos (10,3%) y disminución de la morbimortalidad (8%) (sin diferencias entre grupos de edad; el investigador podía señalar varios).

Del 82,1% (n = 216) de los 263 pacientes reclutados se tomaron muestras para el análisis microbiológico antes del inicio del estudio, sin diferencias entre los grupos de edad (85,2% menores de 1 año y 80,1% en mayores; p >0.05).

Por decisión del investigador se tomó alguna muestra para el análisis microbiológico durante el estudio en el 58,2% (n = 153) de los pacientes, pero una vez finalizado el estudio sólo se obtuvieron muestras en el 19,8% (n = 52) de los pacientes incluidos.

De los pacientes en que se realizó el análisis microbiológico antes de iniciar el tratamiento (n = 216), en el 67,1% (n = 145) se aisló algún microorganismo. No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de microorganismos entre cada grupo de edad en el subanálisis (75,4% vs. 65,7%; p >0.05, estadístico exacto de Fisher).

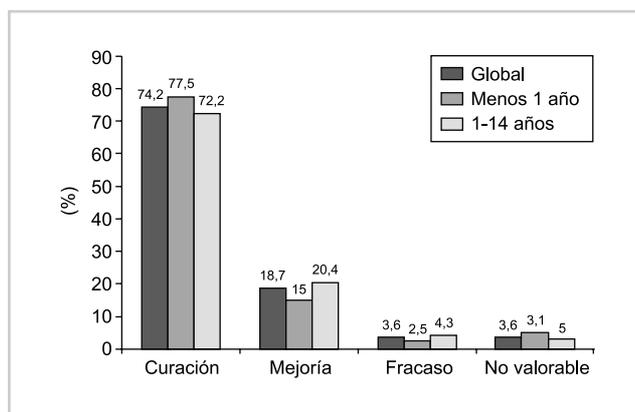


Figura 1. Evaluación de la eficacia al final del tratamiento en estudio.

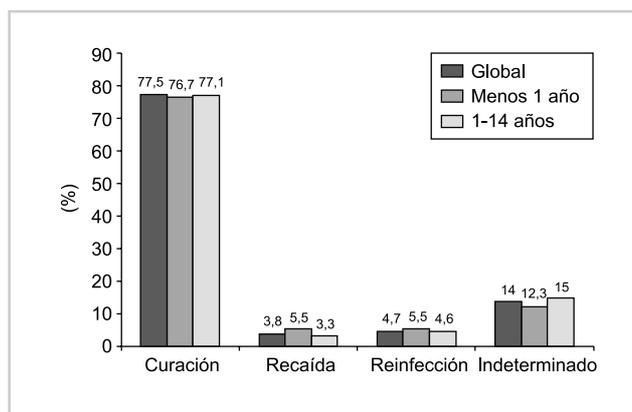


Figura 2. Evaluación de la eficacia al final del estudio (tras siete días de finalizar el tratamiento).

Efectividad del tratamiento

La muestra de efectividad está constituida por la muestra por protocolo definida por los pacientes incluidos en el estudio que cumplen los criterios de selección, que han recibido al menos una dosis del fármaco y de los que se disponga como mínimo de una evaluación de efectividad. La muestra está compuesta por los pacientes reclutados en el estudio a excepción de cinco que no cumplían los criterios de selección. El número de pacientes evaluables para efectividad fue de 258: 81 de 3 a 12 meses y 167 de 1 a 14 años.

En la evaluación de eficacia clínica a las 48 horas, el 77,4% de los pacientes tenían mejoría clínica, sin diferencias en el subanálisis por grupos de edad (75% vs. 78%; $p = 0.619$, estadístico exacto de Fisher). Sólo tres pacientes (1,2%) no eran evaluables a las 48 horas en la muestra global: un paciente con neumonía grave que no había respondido al tratamiento previo y falleció antes de 48 horas de iniciado el tratamiento en estudio, otro que falleció por miocardiopatía y el tercer paciente con infección no bacteriana.

Al final del tratamiento cursaron con fracaso nueve pacientes (3,6%), se obtuvo la curación en el 74,2% y mejoría en el 18,7%, sin diferencias significativas entre niños menores de 1 año y de 1 a 14 años ($p = 0.251$, estadístico exacto de Fisher) (Fig. 1).

La mayoría de los 199 pacientes (80,9%) que muestran mejoría como respuesta clínica a las 48 horas cursaron como clínicamente curados al final del tratamiento, y un 14,1% habían mejorado. Los pacientes sin cambios o con empeoramiento a las 48 horas curaron (47,3%) o mejoraron (34,5%) al final del tratamiento. El tratamiento en estudio fracasó en cuatro de los pacientes que habían manifestado mejoría a las 48 horas (2%) y en cinco de los pacientes que no respondieron en las primeras 48 horas (9%) (Tabla 2).

A los cinco a siete días tras la finalización del estudio se realizó una valoración de la eficacia clínica del tratamiento, confirmando unas tasas de curación del 77,5%, sin diferencias entre grupos de edad. La frecuencia de recaídas y reinfecciones fue del 3,8% y el 4,7%, respectivamente ($p = 0.465$, estadístico exacto de Fisher) (Fig. 2). De los 31 pa-

Tabla 2. Evaluación de la eficacia clínica al final del tratamiento para los pacientes que habían presentado mejoría y para los que no mejoraron o empeoraron a las 48 horas.

Eficacia al final del estudio	Mejoría a 48 horas						Sin cambios/empeora a 48 horas					
	Grupo 1 (n = 60)		Grupo 2 (n = 131)		Global (n = 199)		Grupo 1 (n = 19)		Grupo 2 (n = 34)		Global (n = 55)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Curación	51	85,0	102	77,9	161	80,9	11	57,9	15	44,1	26	47,3
Mejoría	6	0	22	16,8	28	14,1	6	31,6	11	32,4	19	34,5
Fracaso	1	1,7	3	2,3	4	2	1	5,3	4	11,8	5	11,8
No valorable	2	3,3	1	0,8	3	1,5	1	5,3	3	8,8	4	8,8

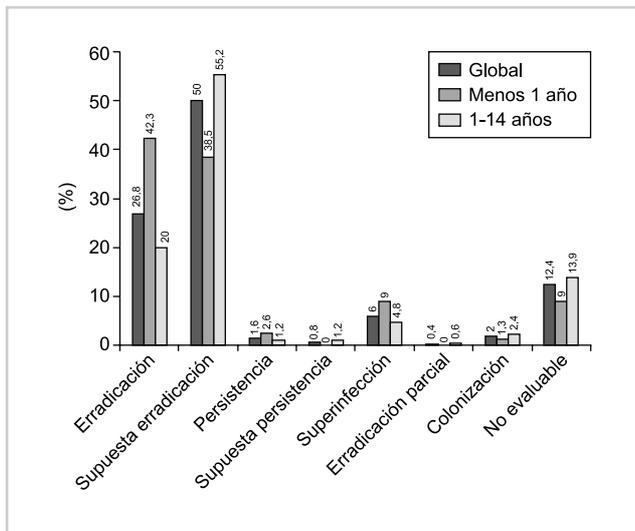


Figura 3. Evaluación de la eficacia microbiológica al final del estudio.

cientos que tuvieron respuesta clínica no evaluable al final del estudio, la mayoría lo fueron por pérdida del seguimiento (50%) y enfermedades asociadas que dificultaban la evaluación (33,3%).

En la evaluación de la respuesta microbiológica al final del estudio se observó que la mayoría (76,8%) de los pacientes tenían una erradicación confirmada o supuesta. El 6% de los pacientes tuvieron una sobreinfección. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de edad ($p = 0.815$) (Fig. 3).

De los 199 pacientes que tuvieron mejoría como respuesta clínica a las 48 horas, el 81,4% tenían erradicación (27,6%) o supuesta erradicación (53,8%) de los microorganismos aislados en el cultivo inicial. En el grupo de niños de 3 a 12 meses de edad se pudo demostrar con mayor frecuencia la erradicación microbiológica (41,7%) que en los mayores de 1 año (22%).

Tolerabilidad

La muestra de tolerabilidad estuvo constituida por todos los pacientes reclutados en el estudio que recibieron al menos una dosis del fármaco ($n = 263$), pero al hacer la división en grupos de análisis se detectaron 11 niños de los que no se especificaba la edad, quedando la muestra para el análisis por grupos constituida por 252 pacientes. La exposición global al producto fue de 3233 pacientes-día.

De los 263 pacientes reclutados, el 3,8% ($n = 10$) comunicaron reacciones adversas, sin diferencias entre los dos grupos de edad analizados. La Tabla 3 recoge las reacciones adversas comunicadas, siendo eosinofilia la más frecuente. Tan sólo se describió la aparición de una reacción adversa grave. Se trataba de una pancitopenia en una paciente con trasplante hepático tratada con meropenem y vancomicina por un episodio febril con localización primaria en el abdomen.

El 10,6% ($n = 28$) de los pacientes abandonaron el tratamiento en estudio por causas distintas a curación/mejoría y se consideraron retirados del tratamiento, sin diferencias entre los grupos de edad ($p > 0.05$, test de Kruskal-Wallis/estadístico exacto de Fisher). Las principales causas de retirada o abandono fueron fallecimiento (3,8%), reacción adversa (1,5%), microorganismos resistentes (1,5%) y otras causas no relacionadas con la infección (1,5%). Los microorganismos no sensibles causantes de retirada fueron *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Stenotrophomonas maltophilia*, *P. aeruginosa* y *Pneumocystis carinii*.

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio era evaluar la efectividad y tolerabilidad del meropenem en niños hospitalizados con infecciones moderadas o graves en condiciones de práctica clínica habitual. Asimismo, se pretendía determinar si

Tabla 3. Reacciones adversas.

Reacciones adversas	Grupo 1 (n = 81)			Grupo 2 (n = 171)			Global (n = 263)		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%(IC 95%)*	%**
Pancitopenia	–	–	–	1	0,6	0,0-1,8	1	0,4 (0,0-1,2)	10,0
Erupción	–	–	–	2	1,2	0,0-1,8	2	0,8 (0,0-1,2)	20,0
Eosinofilia	2	2,5	0,0-6,0	3	1,8	0,0-3,8	5	1,9 (0,3-3,6)	50,0
Convulsiones mioclónicas	–	–	–	1	0,6	0,0-1,8	1	0,4 (0,0-1,2)	10,0
Urticaria	–	–	–	1	0,6	0,0-1,8	1	0,4 (0,0-1,2)	10,0
Total	2	2,5	–	8	4,7	–	10	3,8	100

*Porcentajes calculados sobre el total de pacientes reclutados en el estudio ($n = 263$). Once pacientes fueron retirados del estudio. Ver texto.

**Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que han comunicado reacciones adversas ($n = 10$).

la efectividad y la tolerabilidad resultaban comprometidas en los niños menores de 1 año.

Las referencias internacionales en relación al uso de meropenem en pediatría, además de los estudios sobre farmacocinética en neonatos y niños, destacan por los estudios comparativos entre varios antibióticos, en monoterapia y terapia múltiple, frente a meropenem (14-24), incluyendo infecciones del sistema nervioso central (21, 22), pacientes con neutropenia febril (23) y con fibrosis quística (24). En estos trabajos se comparan dosis, efectos secundarios, eficacia y sensibilidad antibiótica de los carbapenémicos comercializados (imipenem y meropenem) hasta el momento. Estos estudios nos han brindado una excelente información sobre la eficacia clínica del meropenem y se constata su escaso efecto neurotóxico (25), su eficacia clínica en neonatos y lactantes, y en infecciones por bacilos gramnegativos con riesgo, así como en infecciones moderadas a graves por microorganismos productores de betalactamasas de espectro ampliado o cefalosporinasas.

En el presente estudio se reclutaron 263 pacientes, 81 de los cuales eran menores de 1 año, lo que permitió evaluar las posibles diferencias en cuanto a eficacia, por inmadurez funcional o peculiaridades de la administración parenteral de fármacos y tolerabilidad en este grupo de edad.

Las infecciones más frecuentes fueron de localización respiratoria, digestiva y sistémica, siendo esta última más frecuente en los pacientes menores de 1 año. En éstos predominaban las infecciones intrahospitalarias (79,7%), mientras que en los mayores de 1 año lo hacían las de origen extrahospitalario (62,5%).

Un 65% de los pacientes habían recibido tratamiento antimicrobiano previo (fundamentalmente cefalosporinas, glucopéptidos y aminoglucósidos), siendo más frecuente en los menores de 1 año (79%). La mayoría de los pacientes (79,1%) recibieron la dosis de meropenem recomendada en la ficha técnica (20 mg/kg/8 h), sin diferencias entre ambos grupos de edad. El motivo de la elección de meropenem por el médico prescriptor fue su amplio espectro, cobertura empírica y confianza en su eficacia clínica en ambos grupos de edad.

Desde el punto de vista clínico, la efectividad del fármaco fue elevada, observándose ya la mejoría a las 48 horas de iniciado el tratamiento en la mayoría de los pacientes (77,4%), y el 92,9% tenían una respuesta satisfactoria al finalizarlo (74,2% curación y 18,7% mejoría clínica), no existiendo diferencias entre ambos grupos de edad. Los datos clínicos son corroborados por los hallazgos microbiológicos: el 76,8% de los pacientes evaluables presentaron erradicación o supuesta erradicación del microorganismo causante al final del estudio, sin que se encontraran dife-

rencias entre ambos grupos. Asimismo, hubo un bajo número de abandonos (14,4%).

La tolerabilidad del fármaco fue excelente en ambos grupos de edad. Diez pacientes (3,8%) presentaron reacciones adversas, siendo la más frecuente la aparición de eosinofilia (n = 5). Un paciente presentó una reacción adversa grave; se trataba de una pancitopenia en una niña que recibía tratamiento concomitante con vancomicina y que motivó la retirada del fármaco en estudio.

La serie que aquí publicamos refuerza los resultados conocidos de meropenem y aporta más información y evidencia clínica en su utilización en la infancia. Meropenem parece ser un tratamiento eficaz y bien tolerado en las infecciones graves en niños en la práctica clínica habitual. La eficacia y tolerabilidad del fármaco no parecen verse afectadas por la edad del niño.

Grupo de Estudio de Meropenem en Pediatría: Dr. F. Alvarado (H. La Paz, Madrid), Dr. F. Alvez (H. Clínico Universitario, Santiago), Dr. F. Asensi (H. Universitario La Fe, Valencia), Dr. H. Bovio (AstraZeneca Farmacéutica, Madrid), Dra. A. Bustinza (H. General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Dr. R. González (H. Materno Insular, Tenerife), Dr. M. Herrera (H. General Universitario, Alicante), Dr. V. Martínez (H. Universitario Vall d'Hebron, Barcelona), Dr. J.A. Medina (H. Central Asturias, Oviedo), Dr. M. Muñoz (H. Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), Dr. A. Muñoz (H. Clínico Universitario San Cecilio, Granada), Dr. J. Ortiz (H. SAS, Jerez), Dr. C. Otero (H. Universitario La Fe, Valencia), Dr. S. Pantoja (H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz), Dr. J.L. Pérez (H. Universitario Reina Sofía, Córdoba), Dr. D. Pérez (H. Universitario La Fe, Valencia), Dra. B. Pérez (H. Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid), Dr. R. Reig (H. General Universitario, Alicante), Dr. A. Reparaz (Complejo Hospitalario Universitario, Vigo), Dr. J. Rodríguez (H. Universitario Puerta del Mar, Cádiz), Dr. J. Roqueta (H. Universitario Vall d'Hebron, Barcelona), Dr. I. Sánchez (H. Universitario Doce Octubre, Madrid), Dra. M. Tafalla (AstraZeneca Farmacéutica, Madrid), Dr. J.L. Vázquez (H. Universitario Ramón y Cajal, Madrid), Dra. R. Velasco (H. Virgen de la Salud, Toledo).

BIBLIOGRAFÍA

1. Buchanan, N. *Pediatric clinical pharmacology and therapeutics*. En: Speight, T.M. (Ed.). *Avery's Drug Treatment*, 3rd ed. Adis Press, Auckland 118-159.
2. Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. *Anti-infective therapy*. En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, London 2004; Vol. 1.
3. Reed, M.D., Golfarb, J., Blummer, J.L. *Anti-infective therapy*. En: Jensen, B.H., Baltimore, R.S. (Eds.). *The Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Appleton and Lange, East Norwalk 1995; 177-273.
4. Felmingham, D., Grüneberg, R.N., The Alexander Project Group. *A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (Suppl. A): 1-57.

5. Sader, H.S., Jones, R.N., Gales, A.C. y cols. *Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin America medical centers with a diagnosis of pneumonia: Analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 289-301.
6. Fridkin, S.K., Steward, C.D., Edwards, J.R. y cols. *Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States Hospitals: Project ICARE Phase 2*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-252.
7. Goossens, H., for the MYSTIC Study Group (European Centres only). *MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from Europe: Comparison of antibiotic susceptibilities between countries and centre types*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 39-52.
8. Dieter, A. *Challenges in the management of serious infections in pediatric patients*. *Ped Infect Dis J* 1996; 15: 729-732.
9. Jones, M.E., Karlowsky, J.A., Draghi, D.C. y cols. *Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 445-455.
10. Byl, B., Jacobs, F., Roucloux, I., Franquen, P., Capello, M., Thys, J.P. *Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 681-682.
11. Van Enk, J.G., Tow, D.J., Lefaber, H.N. *Pharmacokinetics of meropenem in preterm neonates*. *Ther Drug Mon* 2001; 23: 198-201.
12. Blummer, J.L. *Pharmacokinetic determinants of carbapenem therapy in neonates and children*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 733-737.
13. Bradley, J.S. *Selecting therapy for serious infections in children: Maximizing safety and efficacy*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31: 405-410.
14. Aujard, Y., Bingen, E. *New antimicrobial agents for infections in infants and children*. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8: 200-205.
15. Blummer, J.L. *Carbapenems in pediatrics*. *Scand J Infect Dis* 1995; (Suppl. 96): 38-44.
16. Kitzes-Cohen, R., Farin, D., Piva, G. y cols. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 105-110.
17. Bradley, J.S., Faulkner, K.L., Cbiol, M., Klugman, K.P. *Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 749-757.
18. Schuler, D., and the Meropenem Pediatric Study Group. *Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: Randomized comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl. A): 99-108.
19. Snedden, S., Rudoy, R., Arrieta, A., Blumer, J., and the Meropenem Pediatric Infection Group. *Meropenem versus cefotaxime-based therapy for the initial treatment of infants and children hospitalized with non-CNS infections*. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 9-20.
20. Principi, N., Marchisio, P. *Meropenem compared with ceftazidime in the empirical treatment of acute severe infections in hospitalized children*. *J Chemother* 1998; 10: 108-113.
21. Klugman, K.P., Dagan, R. *Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1140-1146.
22. Odio, C.M., Puig, J.R., Feris, J.M. *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* 1999; 18: 581-590.
23. Cometta, A., Viscoli, C., Castagnola, E. y cols. *Empirical treatment of fever in neutropenic children: The role of carbapenems*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 744-748.
24. Høiby, N., Ciofu, O., Jensen, T. y cols. *Use of carbapenems and other antibiotics for pulmonary infections in patients with cystic fibrosis*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 738-743.
25. Norrby, S.R. *Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: Consequences for their use in bacterial meningitis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 5-7.