

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha profundizado en el conocimiento de la neumonía nosocomial (NN). Existen numerosos estudios que han aportado información de su epidemiología, fisiopatogenia, metodología diagnóstica, tratamiento y prevención. A pesar de ello continua siendo una de las complicaciones más frecuentes entre los pacientes hospitalizados, en especial entre aquellos que están inmunodeprimidos, presentan alteración de la conciencia o precisan de ventilación mecánica de forma prolongada. Según datos del estudio EPINE, desde el año 2001 las infecciones respiratorias han alcanzado el primer lugar entre las infecciones adquiridas en el hospital, llegando en el año 2007 al 22,7% de todas las detectadas¹. En las UCI, y según la información acumulada en el registro ENVIN-HELICS las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NVM) han sido siempre la primera causa entre las infecciones adquiridas en dichos servicios superando en el año 2008 el 45% de todas las infecciones relacionadas con dispositivos invasores². La morbilidad y mortalidad continua siendo importante por lo que su prevención debe ser la principal estrategia que debe potenciarse en los hospitales³.

Numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales han propuesto recomendaciones o guías para su diagnóstico, tratamiento empírico y prevención⁴⁻⁷. En todas ellas, meropenem, antibiótico de amplio espectro de la familia de los carbapenémicos, ha sido seleccionado para el tratamiento de las NN en los pacientes con riesgo de patógenos multirresistentes. Así mismo, meropenem presenta un conjunto de características diferenciales con el resto de antibióticos de su familia que justifican su elección en esta entidad infecciosa cuando se decide la utilización de un antibiótico carbapenémico⁸. Finalmente existen estudios aleatorizados y controlados de su eficacia y tolerabilidad en pacientes con NN, incluidos aquellos

con ventilación mecánica⁹⁻¹¹, así como una amplia experiencia de uso en pacientes hospitalizados¹²⁻¹⁴ por lo que hoy en día es un antibiótico de elección para el tratamiento de estas infecciones.

BASES DEL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL

El tratamiento de una NN debe iniciarse de forma precoz desde el mismo momento de su sospecha diagnóstica y después de obtenidas muestras, si es posible, de exudado de las vías respiratorias bajas para estudios microbiológicos¹⁵. Deben evitarse retrasos en el inicio del tratamiento en espera de realizar técnicas diagnósticas invasoras o la confirmación de agentes patógenos en las muestras pulmonares. El tratamiento empírico inicial debe realizarse con antibióticos de amplio espectro para disminuir el riesgo de un tratamiento inadecuado que en la literatura médica se ha asociado con mayor mortalidad global y/o atribuida a la infección¹⁶⁻¹⁹. Las dosis que se deben elegir serán las máximas recomendadas en las fichas técnicas de cada antibiótico con la intención de alcanzar concentraciones en plasma y en tejido pulmonar óptimas. Una vez conocido el agente responsable de la NN el tratamiento debe continuarse con aquellos antibióticos de probada eficacia, con menor espectro, más seguros y/o más baratos (ajuste terapéutico o desescalada terapéutica) con la intención de optimizar el tratamiento y disminuir la posible selección de flora emergente multirresistente.

La elección de los antibióticos para el tratamiento empírico de las NN es un proceso dinámico e individualizado para cada hospital y/o servicio que se basa en un ejercicio de reflexión de los diferentes elementos que pueden influir en la etiología:

a) *Los microorganismos habituales en cada hospital y en cada área de riesgo.* Mientras que en las NN de pacientes ingresados fuera de UCI, sin invasión previa de la vía aérea predominan los patógenos que colonizan la orofaringe (enterobacterias, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e incluso en algunos hospitales *Legionella pneumophila*, en las UCIs de nuestro país numerosos estudios identifican a *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* como los agentes

patógenos más frecuente en las NVM². En algunas unidades pueden ser otros los predominantes, como *Acinetobacter baumannii* o *Klebsiella pneumoniae*, aunque ello se relaciona con situaciones de epidemia o epidemias por estos microorganismos. La elaboración de mapas epidemiológicos, de las unidades de riesgo, permite la identificación de los agentes bacterianos responsables de las NN que obligatoriamente deberían cubrirse con los tratamientos empíricos.

b) *Los patrones de sensibilidad-resistencia de los microorganismos endémicos respiratorios.* Los patógenos que colonizan la traquea y la orofaringe tienen escaso valor para fundamentar el diagnóstico etiológico de una NN, pero su conocimiento tiene interés para el control epidemiológico de la flora predominante de la vía aérea. Se ha demostrado que en ausencia de colonización externa directa (procedente de reservorios como respiradores, balones de insuflación o durante la realización de técnicas como intubación o aspiración de secreciones) la colonización de la orofaringe y de la traquea precede en la mayoría de casos a la infección respiratoria. El conocimiento de los patógenos presentes en la vía aérea y de sus patrones de sensibilidad-resistencia permite una elección más acertada de los antibióticos empíricos en cada caso concreto.

c) *Las características de los pacientes en los que se diagnostica la NN.* La estancia hospitalaria y/o la duración de la ventilación mecánica anterior a la aparición de la neumonía, la utilización previa de antibióticos, la presencia de enfermedades crónicas, la hospitalización previa, la procedencia de centros socio-sanitarios y la alteración del estado inmunitario de los pacientes con NVM son situaciones clínicas que modifican la flora endémica primaria y facilita el desarrollo de patógenos multirresistentes⁵. Este hecho, permite diferenciar dos grupos de riesgo entre los pacientes con VM, en los que el tratamiento empírico debe ser diferente para adaptarse a los patógenos que predominan en cada caso. En la tabla 1 se incluyen los factores que pueden favorecer la presencia de patógenos multirresistentes en las NN⁵.

PROPUESTAS TERAPÉUTICAS

De los cinco grupos de riesgo considerados hasta hace poco se ha pasado a clasificar los pacientes con NVM en dos grupos atendiendo a la posibilidad de que la NVM esté producida por patógenos multirresistentes⁵. En la tabla 2 se incluyen los antibióticos que se recomiendan en diferentes protocolos de sociedades científicas atendiendo a la nueva clasificación^{4,5}. Los antibióticos seleccionados, en cada caso, deben ser activos frente a los patógenos esperados en cada situación clínica y no haber sido empleados por el paciente, por cualquier otro motivo, en los meses previos. Meropenem ha sido propuesto en todas las guías y recomendaciones para su utilización de forma empírica en las NN en las que existe riesgo de patógenos multirresistentes tanto en monoterapia como en asociación con otros antibióticos que aumentan el espectro frente a otros patógenos hospitalarios.

Las diferencias entre las recomendaciones realizadas por

Tabla 1

Factores que se asocian con la presencia de patógenos potencialmente multirresistentes en la NN⁵.

- Diagnóstico de la NN a partir del quinto día de estancia en el hospital
- Tratamiento antibiótico en los 90 días previos al diagnóstico de la NN
- Alta frecuencia de resistencias en la comunidad o en la unidad de hospitalización
- Enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor
- Procedencia de un centro socio-sanitario (geriátrico), en presencia de una de las condiciones siguientes:
 - Hospitalización por más de 2 días en los 90 días previos
 - Cuidados de enfermería en el lugar de residencia o en un centro externo
 - Tratamiento endovenoso en el lugar de residencia (incluyendo antibióticos)
 - Diálisis crónica en los 30 días previos
 - Cuidados quirúrgicos previos
 - Familiar con un patógeno multirresistente

Tabla modificada de la American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Resp Crit Care Med 2005; 171:388-416

sociedades científicas americanas (ATS, IDSA)⁵ y las sociedades científicas españolas (GTEI-SEMICYUC, TIR-SEPAR, GEIPC-SEIMC)⁴ son mínimas. En las guías americanas se incluye el eritropenem y la ampicilina-sulbactam como posibles tratamientos de las neumonías nosocomiales con bajo riesgo de patógenos multirresistentes y en las guías españolas, se reserva el empleo de quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) para el tratamiento de las neumonías con riesgo de patógenos multirresistentes en pacientes con alteración o riesgo de alteración de la función renal.

CARACTERÍSTICAS DE MEROPENEM QUE JUSTIFICAN SU USO EN NEUMONIA NOSOCOMIAL

Entre las características de meropenem que justifican su elección para el tratamiento de NN destacan:

a) *El espectro de actividad.* Meropenem ha demostrado una buena actividad *in vitro* frente a la mayoría de patógenos relacionados con NN. Según datos recientes es activa frente a la mayoría de enterobacterias incluidas aquellas productoras de BLEE o de AmpC^{20,21}. Frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) mantiene tasas de sensibilidad en torno al 75% aunque los porcentajes pueden variar entre hospitales dependiendo de las cepas dominantes^{20,21}. Así mismo posee una excelente actividad frente a cepas de *S. aureus* sensible a meticilina y *S. pneumoniae* incluidos los resistentes a penicilina. En nuestro país en las NVM adquiridas

Tabla 2	Protocolos terapéuticos empíricos de las neumonías relacionadas con ventilación mecánica, en función del riesgo de patógenos multirresistentes
<p>Grupo 1. Pacientes con bajo riesgo de patógenos multirresistentes</p> <p>CARACTERÍSTICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proviene de la comunidad • No antibióticos previos • No enfermedades crónicas* <p>TRATAMIENTO (uno de los siguientes antibióticos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina-clavulánico • Cefalosporinas 3ª G (cefotaxima o ceftriaxona) • Quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino) • Ampicilina-sulbactam (IDSA, ATS) • Ertapenem (IDSA, ATS) 	<p>PATÓGENOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Enterobacteriaceae</i>
<p>Grupo 2. Pacientes con riesgo de patógenos multirresistentes</p> <p>CARACTERÍSTICAS PATÓGENOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilización previa antibióticos • Fallos de tratamiento previos • Factores de riesgo múltiples • Patógenos endémicos UCI <p>TRATAMIENTO (combinación entre uno antibiótico de la primera y uno de la segunda columna)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbapenémico (imipenem/meropenem) • Piperacilina/tazobactam • Cefalosporinas 3ª G (ceftazidima) • Cefalosporinas 4ª G (cefepima) <p>• Cuando exista la sospecha de SAMR ** o en las UCIs en donde es endémico se debe añadir a la combinación, vancomicina o linezolid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bacilos gramnegativos no fermentadores • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Acinetobacter baumannii</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina <ul style="list-style-type: none"> • Amikacina, • Tobramicina • Ciprofloxacino • Levofloxacino
<p>* Enfermedades crónicas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, cirrosis hepática, diabetes mellitus, utilización mantenida de corticoides.</p> <p>** SAMR: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina</p>	

en UCI las tasas de resistencias de los carbapenémicos son elevadas², en torno al 37% en *P. aeruginosa* y el 66% en *A. baumannii* por lo que su empleo de forma empírica debe realizarse de forma combinada con otros antibióticos potencialmente activos para aumentar la cobertura.

b) *La mayor tolerancia en pacientes con riesgo de crisis convulsivas.* Meropenem es en general bien tolerado incluso en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por lo que es el único antibiótico carbapenémico autorizado para el tratamiento de meningitis bacterianas²². Su potencial neurotóxico es menor que el de imipenem-cilastatina. Aunque se han descrito convulsiones y otros acontecimientos adversos en el SNC con el empleo de meropenem estos se han producido en pacientes con factores de riesgo de convulsiones²³. En pacientes con infecciones distintas a las meningitis la incidencia de convulsiones fue del 0,07% con la exposición a meropenem y del 0,23% con imipenem-cilastatina²⁴.

c) *La posibilidad de administración en perfusión continua*

dada su estabilidad tras su dilución. Tras su reconstitución con solución salina normal meropenem se mantiene estable durante 10 horas a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C y puede llegar a las 48 horas a 4°C. Aunque la forma de administración que consta en ficha técnica es mediante *bolus* de 5 minutos o en perfusión continua de 15-30 minutos existen razones farmacodinámicas que justificarían su administración mediante una perfusión continua más prolongada²⁵. Al igual que otros antibióticos β-lactámicos la actividad bactericida de meropenem es superior cuando las concentraciones plasmáticas del antibiótico libre se mantienen por encima de la CMI de la bacteria durante más tiempo. Un objetivo farmacodinámico óptimo para meropenem sería conseguir un $\%T > CMI \geq 40\%$ ²⁶. La probabilidad de conseguir la exposición deseada con cada pauta posológica varía en función de la CMI de los patógenos y la forma de administrar el antibiótico. En base a dichos argumentos se ha propuesto la administración de meropenem en perfusión continua para el tratamiento de infecciones graves o con patógenos con CMI mas elevadas, existiendo una única expe-

Tabla 3 Características de los estudios realizados con meropenem en el tratamiento de neumonías nosocomiales

Nombre del autor	Año	Tipo de infección	Diseño del estudio	Nº de pacientes	Tratamiento	Dosis
Mouton et al	1995	Infecciones graves, (incluidas 87 respiratorias)*	Aleatorizado Abierto Multicéntrico	287 (87)*	Meropenem vs. Ceftazidima + Amikacina	1 g / 8 h vs. 2 g / 8 h + 15 mg /Kg/d
Colardyn et al	1996	Infecciones graves. (incluidas 80 respiratorias)*	Aleatorizado Abierto Multicéntrico	204 (80)*	Meropenem vs. Imipenem	1 g / 8 h Vs. 1 g / 8 h
Garau et al	1997	Infecciones graves (incluidas 85 respiratorias)	Aleatorizado Abierto Multicéntrico	151 (85)*	Meropenem vs. Imipenem	1 g / 8 h vs. 1 g / 8 h
Sieger et al	1997	Infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior	Aleatorizado Abierto Multicéntrico	211 (121)**	Meropenem vs. Ceftazidima + Tobramicina	1 g / 8 h vs. 2 g / 8 h + 1 mg/Kg/8 h
Alvarez-Lerma et al	2001	Neumonías relacionadas con VM	Aleatorizado Abierto Multicéntrico	140 (86)**	Meropenem vs. Ceftazidima + Amikacina	1 g / 8 h vs. 2 g / 8 h + 15 mg/Kg/d
Heyland et al	2008	Neumonías relacionadas con VM***	Aleatorizado Abierto Multicéntrico	740	Meropenem vs. Meropenem + Ciprofloxacino	1 g / 8 h vs. 1 g / 8 h + 400mg/12 h

* Pacientes evaluables con infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior

** Pacientes evaluables por clínica y microbiología

*** Pacientes ingresados mas de 96 horas en UCI, exclusión de casos colonizados por *P. aeruginosa* o SARM

riencia, comparativa pero no aleatorizada en NVM con resultados favorables a la administración en perfusión continua²⁷.

EXPERIENCIAS DE MEROPENEM EN NEUMONIA NOSOCOMIAL

Se han realizado tres estudios prospectivos, aleatorizados y comparativos en los que se ha investigado la eficacia y tolerabilidad de meropenem en el tratamiento de pacientes adultos con NN⁹⁻¹¹. Además existen diferentes experiencias en las que se ha utilizado meropenem de forma comparativa con otros antibióticos en el tratamiento de infecciones graves muchas de ellas respiratorias y de origen nosocomial. Las características de todos ellos, tipos de infecciones, pautas de tratamiento, duración de los mismos se incluyen en la tabla 3.

En 1997, Sieger B et al. publicaron un estudio prospectivo,

multicéntrico (22 centros de E.E.U.U), aleatorizado y no ciego en el que compararon la eficacia y tolerabilidad de meropenem (1 gramo cada 8 horas) con la combinación de ceftazidima (2 gramos cada 8 horas) mas tobramicina (1 mg/Kg cada 8 horas) en el tratamiento con infecciones hospitalarias del tracto respiratorio inferior, principalmente neumonías⁹. Se incluyeron 211 pacientes de los que sólo 63 tratados con meropenem y 58 con la combinación de ceftazidima mas tobramicina fueron evaluables en el análisis de eficacia clínica y microbiológica. En los tratados con la combinación de antibióticos, 26 (45% de los evaluables) recibieron 6 o menos dosis de tobramicina. El análisis de eficacia se basó en la respuesta clínica y microbiológica al final del tratamiento, siendo clasificados como respuesta satisfactoria 56 de los 63 (89%) tratados con meropenem y 42 de los 58 (72%) de los tratados con la combinación ceftazidima mas tobramicina (p=0.04). La respuesta bacteriológica también fue superior en el grupo tratado con meropenem (89% vs.

67%; $p=0,006$). Se logró erradicar o supuestamente erradicar el 80% de las bacterias aerobias grampositivas y el 93% de las bacterias gramnegativas identificadas en los casos evaluables tratados con meropenem mientras que ello se logró solo en el 65% y 79% respectivamente de los tratados con la combinación de ceftazidima y tobramicina. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos pero los tratados con meropenem presentaron en 3 ocasiones crisis convulsivas que no fueron consideradas por los investigadores relacionadas con el tratamiento antibiótico.

En el año 2001, Alvarez-Lerma et al. publicaron los resultados de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en 14 Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en España para evaluar la eficacia y tolerabilidad de meropenem (1 gramo cada 8 horas) en monoterapia frente a ceftazidima (2 gramos cada 8 horas) mas amikacina (7,5 mg/Kg cada 12 horas) en el tratamiento empírico de 140 episodios de NVM10. Las características de la población incluida en el estudio fueron similares en ambos grupos de pacientes, siendo el APACHE II en el momento del diagnóstico de la NVM de 16,6 y precisando el 65,7% drogas inotrópicas. La valoración de la respuesta como satisfactoria al final del tratamiento en la población por intención de tratamiento fue del 68,1% en los tratados con meropenem ($n=69$) y en el 54,9% en los que recibieron ceftazidima mas amikacina ($n=71$) siendo del 82,5% y 66,1% respectivamente en la población evaluable ($p=0,044$). En el análisis de regresión logística el tratamiento con meropenem fue una variable independientemente asociada con respuesta satisfactoria (OR 3,43; IC95% 1,26-9,33; $p=0,016$). Las tasas de mortalidad cruda y la atribuida a la infección no difirieron entre los dos grupos de pacientes. Los efectos adversos relacionados posible o probablemente con el tratamiento fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el año 2008, Heyland et al. publicaron otro estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y no ciego realizado en 28 UCI de Canadá para comparar la eficacia de meropenem (1 gramo cada 8 horas) en monoterapia frente a la asociación de meropenem más ciprofloxacino (400 mg cada 12 horas) en el tratamiento de pacientes con sospecha de NVM tardía¹¹. Se incluyeron 740 pacientes en los que se sospechó la presencia de una NVM después de 96 horas de estancia en UCI. Se excluyeron del estudio los pacientes inmunodeprimidos o aquellos en los que se conocía la presencia de *P. aeruginosa* o de *S. aureus* resistentes a metilicina en la vía aérea de los pacientes (como colonización o infección). Antes de iniciar el tratamiento se obtuvieron muestras respiratorias de forma aleatorizada mediante lavado alveolar o aspirados traqueales. Así mismo cuando la etiología de la neumonía fue conocida se recomendó el ajuste de los antibióticos. Se definió el tratamiento adecuado cuando los microorganismos presentes al inicio del tratamiento fueron sensibles a uno o más de los antibióticos empleados. Las características basales y las etiologías de la NVM fueron similares en ambos grupos. La variable principal del estudio fue la mortalidad a los 28 días y no difirió significativamente entre los dos grupos de estudio (RR 1,05; IC95% 0,78-1,42; $p=0,74$). El 93,1% de los pacientes tratados en com-

binación y el 85,1% de los que recibieron monoterapia tuvieron un tratamiento adecuado desde el principio. La duración de la estancia en el UCI y en el hospital, la respuesta clínica y microbiológica al tratamiento, la emergencia de flora emergente multirresistente o el aislamiento de *Clostridium difficile* u hongos fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En un subgrupo de 56 pacientes en los que se identificó *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. u otros bacilos gramnegativos multirresistentes en las muestras respiratorias obtenidas en el momento de la inclusión el tratamiento se consideró adecuado en el 84,2% de los que recibieron tratamiento combinado mientras que lo fue sólo en el 18,8% en los que recibieron monoterapia ($p<0,001$). De igual manera se logró la erradicación bacteriana en el 64,1% y en el 29,4% ($p=0,05$) dependiendo de si el tratamiento fue combinado o en monoterapia aunque no hubo diferencias en el resultado clínico. Según los autores el tratamiento combinado empírico debe de tenerse en cuenta siempre que exista un alto riesgo de patógenos multirresistentes como responsables de la NVM.

Otros tres estudios han evaluado la eficacia y tolerabilidad de meropenem en infecciones graves en las que una parte importante de las mismas son infecciones respiratorias nosocomiales¹²⁻¹⁴. Dos de los estudios fueron comparativos con imipenem-cilastatina y el tercero con la combinación de ceftazidima más amikacina.

Mouton et al. en 1995 publicaron un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado y comparativo entre meropenem y la combinación de ceftazidima mas amikacina en el tratamiento de infecciones bacterianas graves¹². De los 237 pacientes hospitalizados incluidos en el estudio 84 presentaron infecciones del tracto respiratorio inferior de origen nosocomial. La eficacia clínica satisfactoria de este subgrupo de infecciones fue similar entre los tratados con meropenem (30/37, 81%) que en los tratados con ceftazidima mas amikacina (23/32, 72%). Colardyn et al. un año mas tarde presentaron los resultados de un estudio multicéntrico, propectivo y aleatorizado en el que meropenem se ha comparado con imipenem en infecciones graves en pacientes hospitalizados¹³. Incluyeron 204 pacientes de los que finalmente 177 fueron evaluables para eficacia clínica y en la que predominaron los pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica. En 97 casos las infecciones fueron del tracto respiratorio inferior y la tasa de curación fue similar en ambos grupos de tratamiento (75% en ambos grupos). Finalmente Garau et al, en 1997 publicó los resultados del estudio multicéntrico español en el que también comparó meropenem con imipenem-cilastatina en el tratamiento de infecciones bacterianas graves adquiridas en el hospital de las que el 56% eran infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior¹⁴. Incluyeron 151 pacientes de los que finalmente fueron evaluables 84 (42 en cada grupo). La mayoría de pacientes evaluables estaban ingresados en UCI (90%) y recibían ventilación mecánica (72%). En el subgrupo de infecciones respiratorias las respuesta clínica fue superior en el grupo de los tratados con meropenem (85% vs.73%) aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se compara la eficacia de meropenem administrado en perfusión continua (1 gramo durante 360 minutos cada 6 horas) utilizando como control una cohorte histórica en la que se utilizó meropenem en infusión intermitente (1 gramo durante 30 minutos cada 6 horas) para el tratamiento de neumonías relacionadas con ventilación mecánica cuya etiología eran bacilos gramnegativos²⁷. Todos los pacientes recibieron el tratamiento asociado a tobramicina durante 14 días. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en edad, gravedad (APACHE II) al ingreso en UCI, ni en la severidad de la disfunción orgánica en el momento en que la NN fue sospechada. Los pacientes que recibieron la infusión continua de meropenem evolucionaron de forma mas favorable que los que lo recibieron de forma intermitente (38 de 42, 90,47% versus 28 de 47, 59,57% respectivamente; OR 6,44; IC95% 1,97-21,05; $p < 0,001$). A pesar de las limitaciones metodológicas los resultados sugieren la superioridad de la administración de meropenem en forma continuada en el tratamiento de NN aunque sería necesario realizar nuevos estudios mejor diseñados para poder recomendar su utilización de forma generalizada⁸.

CONCLUSIONES

Meropenem ha demostrado en estudios bien diseñados su superioridad con respecto a la combinación de ceftazidima mas aminoglucósidos en el tratamiento de neumonías nosocomiales incluidas las NVM. Los estudios comparativos con imipenem han incluido una gran variedad de infecciones por lo que los datos correspondientes a las infecciones respiratorias son de pocos pacientes y no son concluyentes. Cuando se ha comparado la administración de meropenem en monoterapia o en asociación con ciprofloxacino tampoco se ha demostrado superioridad en la supervivencia a los 28 días aunque la combinación fue claramente superior para conseguir un tratamiento empírico inicial adecuado y una mayor erradicación de los patógenos responsables de la NVM, en especial cuando estos eran bacilos gramnegativos no fermentadores. Finalmente, los datos sobre su administración en perfusión continua en pacientes con NVM son espectaculares pero deben realizarse estudios mejor diseñados para poder recomendar esta forma de prescripción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. EPINE 1990-2007:18 años. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). 2007. En www.sempsph.com/sempsph/attachments/023_Diapositivas_EPINE_2007
2. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. (ENVIN-HELICS). Informe 2008. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). En: hws.vhebron.net/envin-helics/
3. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1249-56
4. Jorda R, Torres A, Ariza FJ, Alvarez-Lerma F, Barcenilla F et al. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial grave. *Ach Bronconeumol* 2004; 40:518-533. *Med Intensiva* 2004; 28:262-278
5. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171:388-416
6. Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, McTaggart B, Weiss K, Zhanel GG. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19:19-53
7. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004; 53(RR-3):1-36
8. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52
9. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med*. 1997; 25:1663-70
10. Alvarez Lerma F; Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001;13:70-
11. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 ;36:737-44
12. Mouton YJ, Beuscart C. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1995 Jul;36 Suppl A:145-56
13. Colardyn F, Faulkner KL. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. Meropenem Serious Infection Study Group. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Sep;38(3):523-37
14. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguerra M, de Latorre FJ, et al. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 ;16:789-96
15. Alvarez Lerma F, Torres A, Rodriguez de Castro F. Recomendaciones para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:479-87
16. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-268

17. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685
18. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-394
19. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Supp):S131-S138
20. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 ;63:217-22
21. Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 ;61:203-13
22. Norrby SR. Carbapenems in serious infections: a risk-benefit assessment. *Drug Saf.* 2000; 22:191-4
23. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf.* 2007;30:657-68
24. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drug.* 2008;68:803-38
25. Merrem/Meronem HM (IV, 500 mg, 1 g): core data sheet. Astra-Zeneca, 2006 Sep
26. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis.* 2008;47 Suppl 1:S32-40
27. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother.* 2006;40:219-23