

M. Fernández-Ruiz,  
F. López-Medrano,  
J. M. Aguado

## Meropenem, otras indicaciones: meningitis, sepsis, piel y tejidos blandos

Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario "12 de Octubre".  
Universidad Complutense. Madrid

### TENDENCIAS MICROBIOLÓGICAS RECIENTES EN LA MENINGITIS BACTERIANA

En el transcurso de los últimos años la búsqueda de alternativas terapéuticas a las cefalosporinas de tercera generación en el abordaje de las infecciones bacterianas del sistema nervioso central (SNC) se ha convertido en prioritaria. Esta necesidad se ve justificada tanto por la emergencia de los bacilos gramnegativos (BGN) resistentes a cefalosporinas en la etiología de la meningitis bacteriana, particularmente en las formas nosocomiales, como por la creciente prevalencia en nuestro medio de cepas de neumococo con alta resistencia a penicilina<sup>1</sup>. La caracterización epidemiológica de la meningitis bacteriana del adulto ha experimentado una evolución gradual en las últimas décadas, atribuible a la expansión de los procedimientos neuroquirúrgicos y al envejecimiento progresivo de la población, con su carga acompañante de comorbilidad e institucionalización<sup>2,3</sup>. Actualmente se estima que entre el 25 y el 40% de las infecciones bacterianas que afectan al SNC, ya sean meningitis, encefalitis o abscesos cerebrales, implican a BGN como agentes causales<sup>4</sup>. Entre los factores de riesgo vinculados a dicha etiología destacan la edad avanzada, la presencia de inmunosupresión u otras enfermedades crónicas subyacentes, y la realización de intervenciones neuroquirúrgicas. Tras analizar más de 6.000 aislamientos bacterianos procedentes del SNC obtenidos entre los años 2000 y 2002, Jones et al. hallaron una frecuencia relativa del 5% para *Escherichia coli*, del 4,9% para *Pseudomonas aeruginosa*, y del 4,3% para *Enterobacter cloacae*, en tanto que *Acinetobacter baumannii* fue documentado en el 2,7% de las muestras<sup>4</sup>. En este estudio, la prevalencia de cepas resistentes a ceftriaxona osciló entre el 0,6% en los aislamientos de *E. coli* y el 61,2% en los de *P. aeruginosa*. La necesidad de alcanzar una elevada concentración mínima inhibitoria (CMI) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), a fin de asegurar un adecuado efecto bactericida frente a estos mi-

croorganismos, así como la variable capacidad de penetración de los agentes antimicrobianos a través de la barrera hematoencefálica (BHE), condicionan las expectativas terapéuticas de esta entidad en la práctica clínica<sup>5</sup>.

Especialmente relevante por sus implicaciones pronósticas es la participación de los BGN resistentes a cefalosporinas de tercera generación en la etiología de la meningitis nosocomial postquirúrgica. Chang et al. compararon la microbiología y los factores subyacentes en dos series históricas de pacientes con meningitis bacteriana procedentes de un único centro de Taiwan<sup>3</sup>. La incidencia de *Klebsiella pneumoniae* fue similar en los dos periodos analizados (1986-1999 frente a 1999-2005); sin embargo, estos autores demostraron un notable incremento en la frecuencia relativa de aislamientos de *A. baumannii* (3,3% frente a 11,5%, respectivamente), en su inmensa mayoría procedentes de pacientes con algún tipo de antecedente neuroquirúrgico. La implicación de los BGN en la etiología de la meningitis bacteriana ha sido identificada como un factor independiente de mortalidad en este tipo de pacientes<sup>6</sup>. A partir de un estudio retrospectivo basado en 40 episodios de meningitis monobacteriana documentada en 34 pacientes con algún factor predisponente (drenaje ventricular externo o derivación ventrículo-peritoneal), O'Neill et al. demostraron una prevalencia del 25% (10 casos) para los aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación; en dos ocasiones dicha resistencia fue adquirida una vez iniciado la antibioterapia empírica convencional con cefotaxima o ceftazidima<sup>7</sup>. Previamente, Lu et al. ya habían comunicado una tasa de resistencia a cefalosporinas del 9% entre 93 pacientes con meningitis por BGN (que ascendía al 29% si se consideraban específicamente las formas postquirúrgicas)<sup>8</sup>. Circunscribiéndonos a nuestro medio, Ramos-Martínez et al. han publicado recientemente su experiencia en torno a 35 casos de meningitis bacteriana postquirúrgica diagnosticados entre 1994 y 2007; en cinco pacientes (14%) se aislaron BGN no fermentadores (*P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp)<sup>9</sup>.

La identificación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia (CMI = 0,12-1 mg/L) o elevada a la penicilina (CMI  $\geq$  2 mg/L) supone de igual forma un desafío creciente en el manejo terapéutico de la meningitis bacteriana

Correspondencia:  
Mario Fernández-Ruiz  
Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Avda de Córdoba, s/n.  
28041. Madrid

E-mail: mario\_fdezruiz@yahoo.es  
Teléfonos:  
699 45 01 90 / 91 460 44 01  
Fax: 91 763 99 59

del adulto. El ya citado estudio de Jones et al. comunicó una prevalencia del 23,9% y del 16,6% para ambos fenotipos, respectivamente, entre un total de 661 aislamientos de *S. pneumoniae*<sup>4</sup>. En nuestro medio se han documentado tasas significativas de resistencia intermedia (30,5%) o elevada (12,9%) en pacientes con infección neumocócica invasora (incluyendo meningitis)<sup>10</sup>. En un estudio multicéntrico español realizado entre 2001 y 2003 en el seno del *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, hasta el 35,6% de los aislamientos de *S. pneumoniae* obtenidos en sangre o LCR presentaban una sensibilidad disminuida a la penicilina, lo que constituye una de las prevalencias más altas de Europa; como dato igualmente relevante, la tasa de resistencia intermedia (CMI=0,5-2 mg/L) o elevada a la cefotaxima (CMI=2 mg/L) se identificó, en conjunto, en cerca del 10% de las 1.869 muestras analizadas<sup>11</sup>. El impacto de la aplicación universal en población infantil de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente sobre este perfil de resistencias aún no ha sido esclarecido en su totalidad, si bien comienza a emerger de forma preocupante la selección de determinados serotipos multirresistentes, como el 19A<sup>12</sup>.

#### PERFIL FARMACOCINÉTICO Y ESPECTRO MICROBIOLÓGICO DE MEROPENEM EN LAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Meropenem es un antibiótico de la clase de los carbapenémicos desarrollado en la segunda mitad de la década de los ochenta, cuya primera indicación clínica fue aprobada en 1994. Entre los integrantes de este grupo farmacológico también se clasifican imipenem-cilastatina, panipenem-betamipron (comercializado exclusivamente en Japón), ertapenem y, más recientemente, doripenem. Todos ellos exhiben un amplio espectro microbiológico, que comprende tanto bacterias grampositivas como gramnegativas y anaerobias. A diferencia de imipenem, primer carbapenémico autorizado para uso humano, la estructura química de meropenem asocia un grupo metilo en la posición C<sub>1</sub> de la tiazolidina, modificación que asegura su estabilidad frente a la enzima dehidropeptidasa I (DHP-I) de los túbulos renales y hace innecesaria la coadministración de cilastatina<sup>13</sup>. Meropenem, igual que otros antibióticos β-lactámicos, presenta un perfil farmacocinético tiempo-dependiente, que puede ser expresado como el porcentaje del intervalo entre dosis durante el cual mantiene concentraciones superiores a la CMI en el sitio de infección (%T > CMI)<sup>14</sup>. Diversos estudios en modelos animales han establecido como objetivo farmacodinámico ideal una relación T > CMI del 20 y el 40% a fin de asegurar una óptima actividad bacteriostática y bactericida, respectivamente<sup>14</sup>. La vía de administración de meropenem es intravenosa, bien sea en forma de bolo o mediante infusión, y su excelente penetración en la mayor parte de los fluidos y tejidos analizados (incluyendo humores oculares<sup>15</sup>, páncreas<sup>16</sup>, válvula cardíaca<sup>17</sup> o tejido pulmonar neumónico<sup>18</sup>) permite alcanzar los objetivos señalados en cuanto a niveles del fármaco en el sitio de infección. Por otra parte, imipenem y meropenem comparten efecto postantibiótico, demostrado tanto *in vitro* como en estudios clínicos, que estaría

comprendido entre 0,5 y 4 horas, propiedad que los diferencia del resto de β-lactámicos.

La evidencia experimental acumulada en torno al perfil farmacocinético de meropenem en la meningitis bacteriana se remonta a las primeras fases de su desarrollo<sup>19,20</sup>. Su adecuada penetración a través de la BHE y su actividad antineumocócica en el SNC ha sido demostrada en estudios realizados en conejos, en los que se alcanzó una disminución en los títulos de *S. pneumoniae* en LCR (-0,48 log<sub>10</sub>UFC/mL-h) superior a la obtenida tras la administración de ceftriaxona (-0,31 log<sub>10</sub>UFC/mL-h) o vancomicina (-0,39 log<sub>10</sub>UFC/mL-h), si bien dicha diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>21</sup>. Más recientemente un grupo coreano demostró, también en conejos, la superioridad de la combinación de meropenem y vancomicina respecto a la monoterapia con meropenem en el tratamiento de la meningitis por neumococo resistente (CMI para penicilina 2 mg/L, CMI para ceftriaxona 4 mg/L), tomado como variable de evaluación la reducción de la carga bacteriana en LCR; en este estudio la monoterapia con ceftriaxona se reveló como el régimen menos eficaz<sup>22</sup>. Force et al. han analizado la actividad de meropenem sobre dos cepas de *S. pneumoniae* con distinta sensibilidad a β-lactámicos en dos modelos animales (cobaya y conejo)<sup>23</sup>. En el modelo de cobayas, el valor de la variable T > CMI fue del 100% para la cepa HUB SIII y en torno al 70% para la cepa HUB 2349, alcanzando meropenem niveles bactericidas en LCR desde las 6 horas de tratamiento; al cabo de 24 horas se objetivó además un descenso significativo en determinados parámetros inflamatorios del LCR (lactato) entre las cobayas tratadas con meropenem, respecto al grupo de control<sup>23</sup>. Este mismo equipo ha comunicado recientemente que meropenem es al menos igual de efectivo que la combinación de ceftriaxona y vancomicina en dicho modelo experimental de meningitis neumocócica<sup>24</sup>.

El espectro de actividad de meropenem excede al de la mayor parte de las restantes clases de antimicrobianos, pues incluye cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos sensibles a meticilina, *Streptococcus* spp, neumococo, *Enterococcus* spp sensible a vancomicina), enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro ampliado [BLEA] (*E. coli*, *Klebsiella* spp), enterobacterias hiperproductoras de cefalosporinas cromosómicas de tipo AmpC (*Enterobacter* spp, *Serratia* spp), algunos BGN no fermentadores (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp), y anaerobios (*Bacteroides* spp, *Clostridia* spp)<sup>25</sup>. Al igual que el resto de los carbapenémicos, meropenem carece de actividad frente a *Corynebacterium jeikeium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *S. aureus* resistente a meticilina y enterococo resistente a vancomicina. Tanto meropenem como imipenem son más estables que las cefalosporinas de tercera generación frente a la acción de BLEAs y de cefasporinasas cromosómicas producidas por enterobacterias. Además, la sustitución de la cadena lateral tio-alquilica en posición C<sub>2</sub> del imipenem por un grupo dimetil-carbamoil-pirrolidínico incrementa la actividad de meropenem frente a bacterias aerobias gramnegativas<sup>26</sup>. Este perfil de actividad confiere a meropenem un particular atractivo en el tratamiento de la meningitis bacteriana. En la tabla 1 se ofre-

Tabla 1

Tasas de resistencia a meropenem comunicadas a partir de 6.029 aislamientos bacterianos procedentes del SNC en el periodo 2000-2002 (LCR, abscesos cerebrales o epidurales, o dispositivos) [adaptado de Jones et al<sup>4</sup>].

	Aislamientos totales (n)	Aislamientos evaluados (n)	Resistencia a meropenem (%)
<b>Grampositivos</b>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	661	76	7,9
<i>Streptococci del grupo viridans</i>	612	19	0
<b>Gramnegativos</b>			
<i>Escherichia coli</i>	302	76	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	295	97	10,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	260	79	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	162	68	23,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	151	47	0
<i>Serratia marcescens</i>	127	43	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	103	22	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	62	23	0

cen las tasas de resistencia a meropenem (conforme a los criterios del *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) demostradas por Jones et al. en su ya citado análisis de 6.029 aislamientos microbiológicos procedentes del SNC (periodo 2000-2002)<sup>4</sup>. Como puede observarse, la actividad frente a microorganismos gramnegativos fue prácticamente total, exceptuando *A. baumannii* (con una tasa de sensibilidad del 75%) y *P. aeruginosa* (sensible en el 84,5% de los aislamientos evaluados); por su parte, el 7,9% de las cepas de neumococo exhibieron alta resistencia a meropenem, frente al 16,6% en el caso de la penicilina<sup>4</sup>. Wenzel et al. publicaron los resultados de un estudio de diseño similar, realizado a partir de los datos suministrados por 670 laboratorios de microbiología de Canadá, Estados Unidos y Europa (incluida España), en el que se analizaron los patrones de susceptibilidad de más de 125.000 muestras hospitalarias de bacterias gramnegativas<sup>27</sup>. Si nos circunscribimos a nuestro país, las tasas de sensibilidad frente a carbapenémicos (imipenem en este caso) determinadas para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Morganella morganii* y *Haemophilus influenzae* alcanzaron el 100% en todos los aislamientos analizados; sólo para *P. aeruginosa* la susceptibilidad se redujo al 81%<sup>27</sup>. Un estudio retrospectivo llevado a cabo en Taiwan sobre 15 pacientes con meningitis por *E. coli* (de naturaleza nosocomial en 9 de ellos) demostró igualmente la sensibilidad universal de dicho microorganismo a los carbapenémicos, en contraste con el patrón emergente de resistencia a cefalosporinas de tercera generación<sup>28</sup>.

Los mecanismos de resistencia mediados por  $\beta$ -lactamasas cromosómicas de expresión inducible (de tipo AmpC) pueden ser seleccionados en algunas enterobacterias (*Enterobacter* spp. *Serratia* spp, *Citrobacter freundii* o *M. morganii*) durante el curso del tratamiento con cefalosporinas de tercera generación o ureidopenicilinas, siendo excepcional con el uso de carbapenémicos<sup>29</sup>. La implicación de cepas multirresistentes de *A. baumannii* en casos de meningitis bacterianas de adquisición

nosocomial, en cambio, supone un desafío terapéutico cada vez más relevante, al haberse documentado la aparición de resistencias a carbapenémicos durante el tratamiento con meropenem<sup>30</sup>. Uno de los mecanismos propuestos consistiría en la pérdida de proteínas externas de membrana; Kim et al. han sugerido en una reciente revisión que el empleo de pautas extendidas de administración de meropenem (infusión lenta de 3-4 horas) podría minimizar este riesgo de selección<sup>30</sup>. Por último la emergencia, confinada hasta ahora a determinados ámbitos geográficos, de cepas de enterobacterias productoras de las denominadas carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC-1 a KPC-7 según sus siglas en inglés) podría acarrear en el futuro nuevas dificultades en el abordaje de la infección nosocomial. Estas  $\beta$ -lactamasas, en su mayor parte identificadas en *K. pneumoniae* y *E. coli*, son capaces de proporcionar una susceptibilidad disminuida a virtualmente todos los  $\beta$ -lactámicos, incluyendo carbapenémicos, así como a otras clases de antibióticos en menor medida (quinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol), limitando de forma dramática las opciones de tratamiento<sup>31</sup>.

#### EXPERIENCIA CLINICA CON MEROPENEM EN LA MENINGITIS BACTERIANA

Desde un punto de vista teórico, las características farmacodinámicas y el espectro de actividad antimicrobiano de meropenem lo configuran como una excelente opción terapéutica en las infecciones del SNC<sup>1</sup>. Por tanto, no sorprende que sean varios los ensayos clínicos que han analizado su perfil de eficacia y seguridad en el abordaje de la meningitis bacteriana, tanto en adultos<sup>32</sup> como en población pediátrica<sup>33,34</sup>. Schmutzhard et al. aleatorizaron a un total de 56 pacientes adultos a recibir meropenem (a una dosis de 40 mg/Kg cada 8 horas), cefotaxima o ceftriaxona; finalizado el ciclo de tratamiento, la curación clínica fue alcanzada en el 100% de los sujetos incluidos en el grupo de meropenem (n = 23), frente al 77% del grupo

**Tabla 2** Incidencia de efectos adversos comunicada en el curso del tratamiento con meropenem en una cohorte de 5.026 pacientes, comparada con la de los grupos de control [adaptado de Norrby et al<sup>44</sup>].

Efecto adverso [n (%)] <sup>a</sup>	Meropenem (n = 5.026)	Cefalosporinas <sup>b</sup> (n = 2.423)	Imipenem-cilastatina (n = 1.802)	Clindamicina más aminoglucósido (n = 527)
Diarrea	253 (5,0)	151 (6,2)	55 (3,1)	32 (6,1)
Exantema cutáneo	167 (3,3)	106 (4,4)	41 (2,3)	10 (1,9)
Náuseas y vómitos	244 (4,9)	126 (5,2)	134 (7,4)	41 (7,8)
Cefalea	95 (1,9)	38 (1,6)	53 (2,9)	12 (2,3)
Reacción local en el punto de inyección	86 (1,7)	34 (1,4)	30 (1,7)	2 (0,4)
Estreñimiento	53 (1,0)	24 (1,0)	26 (1,4)	5 (0,9)
Dolor abdominal	50 (1,0)	34 (1,4)	30 (1,7)	3 (0,6)
Prurito	49 (1,0)	14 (0,6)	28 (1,6)	5 (0,9)

<sup>a</sup> Sólo se muestran los eventos adversos que se presentaron en el grupo de meropenem con una frecuencia  $\geq 1\%$ .

<sup>b</sup> Incluye ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima, asociadas o no a un segundo fármaco (metronidazol o aminoglucósido).

sometido a cefalosporinas de tercera generación (n = 22)<sup>32</sup>. En ningún paciente se comunicó la aparición de crisis comiciales una vez instaurado el tratamiento. En un estudio más amplio realizado sobre 258 niños, aleatorizados a recibir meropenem (40 mg/Kg cada 8 horas) o cefotaxima (45 mg/Kg cada 6 horas), Odio et al. comunicaron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a ninguna de las variables analizadas, ya fuera la curación clínica (97 y 96%), la curación sin secuelas neurológicas a las cinco semanas de finalizado el tratamiento (54 y 58%), o la incidencia de convulsiones durante el mismo (12 y 17%, respectivamente)<sup>34</sup>. A partir de un modelo estadístico de Monte Carlo, Ellis et al. estimaron que la probabilidad de obtener con meropenem concentraciones bactericidas en LCR para *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en una población simulada de 5.000 pacientes pediátricos supera el 90% para los tres microorganismos; en contraste, cefotaxima sólo alcanzaría este margen de probabilidad en infecciones causadas por *H. influenzae*<sup>35</sup>. Ikawa et al. han reproducido estos resultados en población adulta mediante un estudio de diseño similar en el que se simuló una población de 10.000 sujetos<sup>36</sup>.

Meropenem constituye igualmente una elección terapéutica razonable en el abordaje empírico de la meningitis causada por BGN, en particular ante la sospecha de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. La literatura recoge ejemplos de tratamiento satisfactorio con meropenem mediante pauta de infusión prolongada en casos de meningitis por *S. marcescens*<sup>5</sup>, *A. baumannii*<sup>37</sup> o *P. aeruginosa*<sup>38</sup>. Nicasio et al. demostraron una relación T > CMI del 100%, tanto en suero como en LCR, en una paciente con meningitis postquirúrgica por *S. marcescens* tratada con meropenem (2.000 mg cada 8 horas) en infusión lenta de 3 horas; su penetración en el SNC, definida por la relación del área bajo la curva de concentración-tiempo en LCR y sangre ( $ABC_{LCR}/ABC_{suero}$ ), fue estimada en el 6,4%<sup>5</sup>. Los autores sugieren que esta estrategia de infusión prolongada permitiría optimizar la exposición del an-

tibiótico en el sitio de infección, garantizando así un efecto bactericida rápido.

Ya desde las primeras experiencias clínicas con carbapenémicos, la neurotoxicidad relacionada con este grupo ha limitado su papel como tratamiento de primera línea en la meningitis bacteriana<sup>1</sup>. La aparición de convulsiones constituye un efecto adverso asociado potencialmente a cualquier  $\beta$ -lactámico, incluyendo las cefalosporinas, en especial si se administran a dosis elevadas o en pacientes con insuficiencia renal o lesiones previas en el SNC<sup>39</sup>. Este perfil de toxicidad resulta particularmente significativo en el caso de los carbapenémicos: en modelos animales se ha estimado que el riesgo de crisis comiciales en el curso del tratamiento con imipenem multiplica por diez al representado por la bencilpenicilina<sup>40</sup>. En estos trabajos se comprobó que la concentración de antibiótico alcanzada en el tejido cerebral actúa como variable más importante a la hora de predecir la aparición de convulsiones. El mecanismo íntimo subyacente a esta neurotoxicidad de los carbapenémicos parece ser multifactorial, e incluye el bloqueo de los receptores ionotrópicos rápidos de tipo A del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), además de diversas acciones sobre otros neurotransmisores<sup>41</sup>. La interacción de los carbapenémicos con el receptor del GABA depende fundamentalmente de la naturaleza de la cadena lateral en posición C<sub>2</sub> del núcleo central del antibiótico; cuanto más sencilla sea su estructura, mayor es la afinidad por el receptor del compuesto, circunstancia que aumenta su potencial convulsionante al bloquear la señal inhibitoria del neurotransmisor<sup>1</sup>. La molécula de meropenem exhibe una cadena lateral notablemente más compleja que la del imipenem<sup>42</sup>. Esta diferencia estructural viene a justificar la menor incidencia de efectos adversos de naturaleza neurológica descrita con meropenem, en comparación con otros carbapenémicos anteriores como imipenem o panipenem<sup>43</sup>. Norrby et al. revisaron el perfil de seguridad de meropenem en más de 5.000 pacientes reclutados en 46 ensayos clínicos (incluidos 278 casos de meningitis, en su mayor parte en población pe-

**Tabla 3** Incidencia de convulsiones durante el tratamiento con meropenem, comparada con la observada en los grupos de control [adaptado de Norrby et al<sup>44</sup>].

Cohorte global [n (%)]	Meropenem (n = 4.748)	Cefalosporinas <sup>a</sup> (n = 2.158)	Imipenem-cilastatina (n = 1.802)	Clindamicina más aminoglucósido (n = 527)
Convulsiones totales	22 (0,46)	6 (0,28)	10 (0,55)	2 (0,38)
Relacionadas con el tratamiento	4 (0,08)	1 (0,05)	5 (0,28)	0 (0,00)
Pacientes con meningitis [n (%)]	Meropenem (n = 278)	Cefalosporinas (n = 265)	Imipenem-cilastatina (n = 0)	Clindamicina más aminoglucósido (n = 0)
Convulsiones totales	20 (7,19)	26 (9,81)	-	-
Relacionadas con el tratamiento	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

<sup>a</sup> Incluye ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima, asociadas o no a un segundo fármaco (metronidazol o aminoglucósido).

diátrica), y lo compararon con el de la terapia administrada a los correspondientes grupos de control (cefalosporinas, imipenem-cilastatina o clindamicina asociada a aminoglucósidos)<sup>44</sup>. La incidencia global de efectos adversos de cualquier naturaleza fue similar en los cuatro grupos de tratamiento. La tabla 2 muestra aquellos eventos que se manifestaron con una frecuencia superior al 1%; la toxicidad más comunicada en el grupo de meropenem consistió en diarrea, exantema cutáneo, náuseas y vómitos, y dolor en el punto de inyección. La incidencia de convulsiones durante la terapia con meropenem fue del 0,46%, si bien en tan sólo cuatro pacientes se pudo demostrar una relación causal directa (0,08%); al analizar específicamente el subgrupo con diagnóstico de meningitis la incidencia total de convulsiones fue similar entre los tratados con meropenem o con cefalosporinas (7,19 y 9,81%, respectivamente), sin que en ningún caso estableciera una causalidad directa con el antibiótico administrado (tabla 3)<sup>44</sup>. Linden ha actualizado recientemente esta revisión, analizando un total de 54 ensayos y más de 6.000 pacientes tratados con meropenem (415 de ellos con meningitis)<sup>45</sup>. Se comunicaron tan sólo cuatro casos de convulsiones relacionadas con su administración, arrojando una incidencia global (0,07%) similar a la demostrada con cefalosporinas (0,04%) e inferior, en cualquier caso, al del grupo tratado con imipenem-cilastatina (0,23%). Tal y como concluye el autor, estos nuevos datos vienen a confirmar la seguridad y tolerabilidad de meropenem a nivel de SNC<sup>45</sup>. Por último, en este contexto es necesario recordar la potencial interacción farmacológica entre meropenem y ácido valproico, que ha sido clasificada por la *Food and Drug Administration* (FDA) como concluyente y clínicamente relevante<sup>46,47</sup>. Los carbapenémicos actuarían inhibiendo la hidrólisis del glucurónido del ácido valproico, reduciendo por tanto su transformación en valproato e incrementando notablemente el riesgo de convulsiones durante la administración simultánea de ambos fármacos<sup>47</sup>.

## MEROPENEM EN EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS

### Necesidad de una antibioterapia precoz y efectiva en la sepsis grave y el shock séptico

La sepsis en sus diversos grados de expresión (sepsis grave

y shock séptico) supone un problema de salud de primera magnitud<sup>48</sup>. Su tasa de mortalidad oscila entre el 20 y el 50%, y en el año 2004 representó la décima causa de muerte en Estados Unidos, con más de 30.000 casos registrados<sup>49</sup>. Las recomendaciones formuladas por la *Surviving Sepsis Campaign* en sus más recientes guías de abordaje de la sepsis grave y el shock séptico enfatizan la necesidad de iniciar la antibioterapia empírica de forma precoz, dentro de la primera hora tras el reconocimiento de ambas entidades<sup>50</sup>. A la vista del escaso margen de error aceptable en su selección inicial, se recomienda que el antibiótico elegido exhiba un amplio espectro de actividad microbiológica, capaz de englobar a los patógenos más probablemente implicados en el cuadro<sup>50</sup>. Diversos estudios retrospectivos han demostrado que la implantación precoz de una antibioterapia adecuada se asocia con una menor mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico<sup>51-53</sup>. Leibovici et al. comunicaron que la ausencia de un tratamiento antibiótico correcto (iniciado en las primeras 48 horas desde la primera positividad del hemocultivo y que mantuviera actividad *in vitro* contra el microorganismo identificado) implicaba un exceso de mortalidad (odds ratio [OR]) de 2,1 veces (intervalo de confianza del 95%: 1,8-2,4); la estancia hospitalaria media también fue superior en estos pacientes frente a los que se beneficiaron de un abordaje terapéutico adecuado<sup>52</sup>. En una cohorte retrospectiva multicéntrica integrada por más de 2.700 pacientes con shock séptico, Kumar et al. demostraron que la administración de un antibiótico eficaz (activo frente al patógeno identificado en las siguientes 48 horas) en la primera hora transcurrida desde el diagnóstico de hipotensión inducida por sepsis, se asociaba a una supervivencia al alta hospitalaria del 79,9%<sup>54</sup>. Por el contrario, cada hora de retraso en su instauración a lo largo del periodo comprendido entre las dos y las seis horas siguientes implicaba un incremento de la mortalidad del 7,6% (figura 1). En el análisis multivariante, el tiempo transcurrido hasta la administración de una antibioterapia adecuada fue identificado como el factor pronóstico de supervivencia más potente<sup>54</sup>.

En nuestro medio, los BGN aparecen implicados hasta en el 50% de los episodios de sepsis en los que se llega a documentar el agente etiológico responsable<sup>55-57</sup>. En un estudio



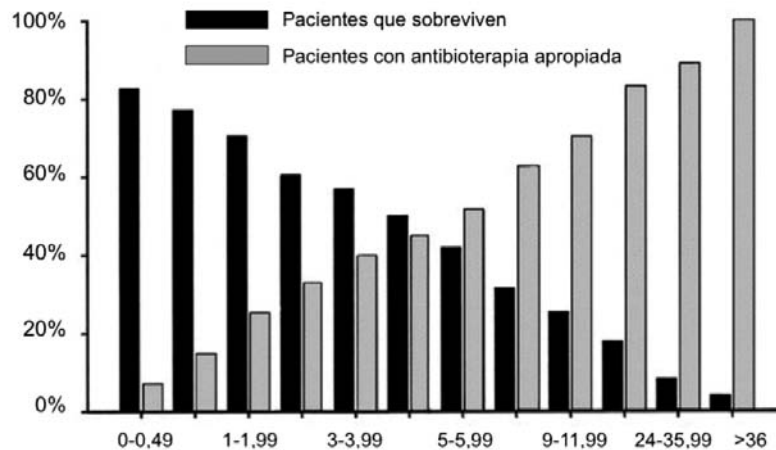


Figura 1

Supervivencia e inicio de tratamiento antibiótico tras el diagnóstico de hipotensión inducida por sepsis. El eje de abscisas representa el tiempo transcurrido (en horas) desde la primera identificación de la hipotensión inducida por sepsis. Las columnas negras representan la proporción (%) de pacientes que sobrevivieron tras el inicio de la antibioterapia empírica apropiada. Las columnas grises representan la proporción acumulada (%) de pacientes a los que se les administró una antibioterapia apropiada en cada periodo de tiempo [adaptado de Kumar et al<sup>54</sup>].

multicéntrico español los microorganismos más frecuentemente identificados en 324 episodios de sepsis grave fueron *E. coli* (37,2%), *Staphylococcus aureus* (32,7%), *P. aeruginosa* (20,9%) y *A. baumannii* (10,9%)<sup>56</sup>. Como ya se ha comentado en el abordaje de la meningitis bacteriana, el incremento de cepas resistentes entre los aislamientos clínicos de BGN constituye un desafío en alza. En un estudio realizado en un centro norteamericano a lo largo de seis años (1998 a 2003), la prevalencia de aislamientos resistentes a tres o más clases diferentes de antibióticos (cepas multirresistentes) aumentó de forma significativa para todas las especies analizadas ( $P < 0,001$ ), excepto *P. aeruginosa*<sup>58</sup>. Las tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (59%), fluoroquinolonas (84%) y piperacilina-tazobactam (69%) entre los 464 aislamientos obtenidos fueron superiores a la observada para carbapenémicos (22%). La edad igual o superior a los 65 años, la administración de antibioterapia previa durante más de 14 días, y la procedencia de un centro de cuidados crónicos actuaron como variables independientes asociadas a la identificación de fenotipos multirresistentes<sup>58</sup>. En un reciente trabajo del grupo del Hospital Clínic de Barcelona se analizaron 4.758 episodios de bacteriemia por *E. coli* aislados a lo largo de 16 años<sup>59</sup>. En el primer periodo estudiado (1991-1995) la prevalencia de cepas resistentes a fluoroquinolonas o productoras de BLEA fue del 13 y el 0,3%, respectivamente; en el último periodo (2001-2007) estas tasas se habían incrementado progresivamente hasta alcanzar el 35 y el 8% para ambos fenotipos. La presencia de shock séptico (OR: 10,3) y la elección de una antibioterapia empírica inapropiada (OR: 4,8) se revelaron como los principales factores independientes de mortalidad en esta serie<sup>59</sup>. Pop-Vicas et al. han comunicado un incremento muy no-

table, entre 1999 y 2007, de la prevalencia de BGN multirresistentes aislados en el momento del ingreso hospitalario en una cohorte de pacientes mayores de 65 años con bacteriemia, particularmente entre los que procedían de una residencia o un centro de cuidados crónicos; los autores sugieren que esta población constituye en la actualidad el principal reservorio de cepas de BGN con susceptibilidad disminuida a los principales grupos de antibióticos<sup>60</sup>.

#### Experiencia clínica con meropenem en la sepsis grave y el shock séptico

La experiencia acumulada con el empleo de meropenem en el transcurso de la última década ha permitido su incorporación como tratamiento de primera línea en el síndrome séptico. Varios ensayos clínicos han comparado el perfil de eficacia y seguridad de la monoterapia con meropenem frente a asociaciones de antibióticos bien establecidas (cefalosporinas de tercera o cuarta generación y aminoglucósidos) en el abordaje empírico de la infección en el paciente crítico<sup>61,62</sup> o con neutropenia febril<sup>63,64</sup>. Igualmente se ha comparado el papel de los dos carbapenémicos más habituales (imipenem-cilastatina y meropenem) en el contexto de la infección grave de origen nosocomial en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>65,66</sup>. En todos los casos, meropenem ofreció resultados al menos comparables a los del fármaco comparador en cuanto a eficacia, tanto clínica como microbiológica, y tolerabilidad. Además, el espectro antimicrobiano de meropenem ya comentado garantiza su actividad frente a la mayor parte de los microorganismos implicados en los cuadros de bacteriemia y sepsis. Así, en el citado estudio de Wenzel et al., hasta el 83% de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en 427 hemoculti-

vos procedentes de nuestro país eran sensibles a los carbapenémicos (imipenem), en contraste con las tasas de actividad comunicadas con cefotaxima (7,4%), cefepime (79,6%) o ciprofloxacino (82,8%)<sup>27</sup>. Desgraciadamente, la evolución de las tasas de susceptibilidad de los BGN no fermentadores puede comprometer el papel de los carbapenémicos en este escenario. Por ejemplo, un registro multicéntrico de bacteriemias realizado en Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte recogió en el periodo comprendido entre 2001 y 2006 un total de 1.226 muestras de *P. aeruginosa*, 240 de *Acinetobacter spp.* y 165 de *S. maltophilia*<sup>67</sup>. La tasa de resistencia a meropenem entre los aislamientos de *P. aeruginosa* osciló entre el 5,7% (año 2001) y el 9,9% (2006), sin que dichas diferencias alcanzaran la significación estadística; por el contrario, la prevalencia de los aislamientos de *Acinetobacter spp.* resistentes a meropenem pasó del 2,5% en 2001 hasta el 18,8% en 2006 ( $P < 0,0001$ ), en una evolución superponible a la observada con imipenem<sup>67</sup>.

Diversos estudios, tanto *in vitro* como basados en modelos animales, han sugerido que la exposición de los microorganismos gramnegativos al efecto de antibióticos que interfieren sobre la síntesis de la pared bacteriana puede estimular la liberación de endotoxinas, en un grado variable según su mecanismo de acción<sup>68</sup>. Los antibióticos que actúan preferentemente sobre la proteína fijadora de penicilina de tipo 2 (*penicillin-binding protein* [PBP-2]), como imipenem o meropenem, inducirían una lisis de la pared celular más limitada y, en consecuencia, menor liberación de endotoxina, frente a los agentes con elevada afinidad por la PBP-3, como ceftazidima<sup>69</sup>. Sin embargo, diversos estudios clínicos han concluido que las diferencias en el perfil de liberación en plasma de endotoxinas o de diversas interleuquinas (IL-6 o factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [FNT- $\alpha$ ]) en pacientes tratados con carbapenémicos, frente a los tratados con cefalosporinas de tercera generación, no resultan clínicamente relevantes<sup>69,70</sup>.

El perfil farmacocinético de meropenem resulta particularmente atractivo en el abordaje de las infecciones del paciente crítico. Se ha demostrado su adecuada penetración en el compartimento peritoneal en situaciones de peritonitis grave asociada a shock séptico<sup>71</sup>. Su farmacocinética y dosificación óptima en pacientes con insuficiencia renal aguda asociada a sepsis grave y sometidos a técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE) ha sido igualmente estudiada<sup>72-74</sup>. La unión a proteínas plasmáticas de meropenem es baja (aproximadamente del 2%), y hasta el 70% de la dosis administrada por vía intravenosa se puede recuperar en orina de forma inalterada a las 12 horas de su administración en individuos sanos. Por ello, la eliminación de meropenem llega a ser del 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente, y oscila entre el 13 y el 55% en las diversas modalidades de TCDE (hemodiálisis o hemodiafiltración veno-venosa continua)<sup>73</sup>. En este contexto, y a fin de garantizar concentraciones plasmáticas apropiadas del fármaco en pacientes con TCDE, Isla et al. recomiendan una pauta de infusión continua en caso de que la CMI del microorganismo aislado sea 4 mg/L<sup>74</sup>. Un reciente estudio de simulación basado en el modelo de Monte Carlo ha

concluido que la administración en pautas de infusión continua también resultaría superior, respecto a la administración intermitente en bolo, en pacientes críticos con sepsis y función renal preservada, particularmente en caso de infección por *Pseudomonas spp.* o *Acinetobacter spp.*<sup>75</sup>. Este último resultado ha sido reproducido en otros estudios de diseño comparable; Krueger et al. demostraron que la posibilidad de obtener un nivel plasmático superior a la CMI para *P. aeruginosa* se incrementaba del 64% (pauta intermitente en bolo) al 83% (pauta continua) cuando meropenem se administra a dosis elevadas (3 g diarios)<sup>76</sup>. No obstante, este aspecto permanece sujeto a controversia y serán necesarios nuevos ensayos clínicos bien diseñados antes de poder establecer recomendaciones concluyentes<sup>77,8</sup>.

## MEROPENEM EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de la piel y partes blandas (IPPB) constituyen una de las indicaciones habituales de tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados y en muchas ocasiones se presentan asociadas a bacteriemia y sepsis, generalmente en este contexto nosocomial<sup>78</sup>. Si bien la mayor parte de las IPPB son causadas por patógenos grampositivos, en especial *S. aureus* y estreptococos del grupo A, la implicación de los BGN en esta entidad ha adquirido un papel cada vez más relevante<sup>79</sup>. En algunos estudios *K. pneumoniae* y *E. coli* aparecen identificados hasta en el 20% de los casos; en la serie de Chang et al. el sexo masculino y diversas comorbilidades (cirrosis, alcoholismo o enfermedades neoplásicas) se asociaron específicamente a dicha etiología<sup>80</sup>. El programa SENTRY ha comunicado que los BGN (*E. coli* y *P. aeruginosa*) constituyeron, después de *S. aureus*, los agentes productores de IPPB más frecuentemente aislados a lo largo del periodo 1998-2004, tanto en Europa como en el continente americano; concretamente en nuestro medio, *P. aeruginosa* fue identificada en el 12% de los casos analizados, seguida de *E. coli* (10,8%), *Enterococcus spp* (6,1%) y *Enterobacter spp* (5,3%)<sup>81</sup>.

La selección de la antibioterapia óptima en el abordaje terapéutico de las IPPB depende de una serie de factores, entre los que se incluyen la etiología y el contexto de adquisición del cuadro (comunitario, nosocomial o asociado al cuidado sanitario), los patrones locales de susceptibilidad a antimicrobianos, las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico (incluyendo su capacidad para penetrar en los tejidos infectados), y su perfil de seguridad<sup>78</sup>. Varios estudios confirman que meropenem alcanza concentraciones adecuadas para el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes susceptibles tanto en la piel intacta como en piel quemada, fascia, músculo esquelético o fluido de ampollas cutáneas, en una proporción que oscila entre el 10 y el 85% de las concentraciones plasmáticas simultáneas. Mediante una simulación de Monte Carlo, Ong et al. demostraron que la probabilidad de alcanzar en tejido cutáneo concentraciones bactericidas para la mayor parte de los BGN analizados, tras la administración de

imipenem-cilastatina (0,5 g cada 8 horas) o de meropenem (0,5 g cada 8 horas) superaba el 90%<sup>82</sup>. En voluntario sanos meropenem es capaz de alcanzar concentraciones en el fluido de ampollas cutáneas que supera en 4 y 17 veces la CMI para *S. aureus* sensible a meticilina (0,25 mg/L) y *S. pyogenes* (<0,06 mg/L), respectivamente, durante al menos el 70% del intervalo de tiempo entre dosis<sup>83</sup>. Respecto a su actividad antimicrobiana, el citado registro SENTRY obtuvo tasas de susceptibilidad a carbapenémicos (imipenem) en pacientes europeos con IPPB superiores al 80% para *P. aeruginosa*, y aún mayores para *E. coli*<sup>81</sup>. Otro atractivo de meropenem viene marcado por su perfil de actividad frente a la mayor parte de las especies de anaerobios clínicamente relevantes, con unos valores de CMI para *Bacteroides* spp, *Fusobacterium* spp, *Clostridium perfringens* o *Veillonella* spp sustancialmente inferiores a los establecidos para metronidazol, clindamicina, ceftioxitina o piperacilina-tazobactam<sup>78</sup>.

Al menos tres ensayos clínicos han evaluado de forma específica la eficacia de meropenem en pacientes con IPPB<sup>84-86</sup>, si bien este tipo de infección aparece incluido, junto con la de diversas localizaciones, en el grupo de tratamiento de otros muchos estudios<sup>87-89</sup>. Así, la revisión de Linden basada en 54 ensayos clínicos que evaluaron la eficacia y seguridad de meropenem incluyó a más de 800 pacientes con el diagnóstico de IPPB<sup>45</sup>. El estudio prospectivo, multicéntrico y doble ciego de Fabian et al. aleatorizó a más de 1.000 pacientes con IPPB a recibir meropenem o imipenem-cilastatina (0,5 g cada 8 horas en ambos); la duración media del tratamiento parenteral fue de aproximadamente seis días en los dos grupos, y en el 26% de los casos se documentó la participación de aerobios gram-negativos (*E. coli*, *P. aeruginosa* y *Proteus* spp) como agentes etiológicos<sup>86</sup>. Los autores no demostraron diferencias significativas en ninguna de las variables de evaluación analizadas: curación clínica (86,2 y 82,9% en los grupos de meropenem e imipenem-cilastatina), respuesta microbiológica (88,5 y 83,1%) y tasa de efectos adversos (9,0 y 10,8%, respectivamente)<sup>86</sup>. Estos resultados han sido posteriormente reproducidos en el subgrupo de pacientes diabéticos mediante un análisis *post-hoc*<sup>90</sup>.

A la vista de los resultados expuestos, meropenem ha sido incorporado por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) dentro de sus últimas guías clínicas de tratamiento de las IPPB en las siguientes situaciones: infección de la herida quirúrgica localizada en el tracto digestivo o urinario; infección necrotizante de la piel, fascia o músculo; e infección de la mordedura de animales o humanos<sup>91</sup>. Por su parte, el documento de consenso de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la Asociación Española de Cirujanos (AEC) considera a meropenem como uno de las opciones de primera línea para el tratamiento de las infecciones necrotizantes primarias, las infecciones de herida quirúrgica en caso de intervenciones no limpias, o la infección de las úlceras por presión de adquisición nosocomial o previamente tratadas con antibiótico<sup>92</sup>.

**Agradecimientos:** Francisco López Medrano se encuentra recibiendo una beca de investigación de la Fundación Mutua Madrileña

## BIBLIOGRAFÍA

- Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibiotics: consequences for their use in bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:5-7.
- Kyaw MH, Christie P, Jones IG, Campbell H. The changing epidemiology of bacterial meningitis and invasive non-meningitic bacterial disease in Scotland during the period 1983-99. *Scand J Infect Dis* 2002;34:289-98.
- Chang WN, Lu CH, Huang CR, Tsai NW, Chuang YC, Chang CC, et al. Changing epidemiology of adult bacterial meningitis in southern Taiwan: a hospital-based study. *Infection* 2008;36:15-22.
- Jones ME, Draghi DC, Karlowsky JA, Sahn DF, Bradley JS. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:3.
- Nicasio AM, Quintiliani R, DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Treatment of *Serratia marcescens* meningitis with prolonged infusion of meropenem. *Ann Pharmacother* 2007;41:1077-81.
- Federico G, Tumbarello M, Spanu T, Rosell R, Iacoangeli M, Scerrati M, et al. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2001;33:533-7.
- O'Neill E, Humphreys H, Phillips J, Smyth EG. Third-generation cephalosporin resistance among Gram-negative bacilli causing meningitis in neurosurgical patients: significant challenges in ensuring effective antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:356-9.
- Lu CH, Chang WN, Chuang YC. Resistance to third-generation cephalosporins in adult gram-negative bacillary meningitis. *Infection* 1999;27:208-11.
- Ramos-Martínez A, de Las Heras-Carballo T, Fernández-Mateos C, de Reina L, Álvarez de Espejo-Montiel T, Escamilla-Fernández N, et al. Meningitis posquirúrgica. Características diferenciales de la meningitis aséptica post-quirúrgica. *Neurocirugía (Astur)* 2009;20:103-9.
- Viciano MI, García-López MV, Mariscal A, Sánchez-Bernal MA, Clavijo E, Martín E, et al. Aspectos microbiológicos y clinicoepidemiológicos de los aislados de *Streptococcus pneumoniae* durante dos años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:13-7.
- Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin



- resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004;42:5571-7.
12. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 3):16-20.
  13. Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:85-8.
  14. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 1):S32-40.
  15. Schauersberger J, Amon M, Wedrich A, Nepp J, El Menyawi I, Derbolav A, et al. Penetration and decay of meropenem into the human aqueous humor and vitreous. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:439-45.
  16. Sa lamkaya U, Mas MR, Ya ar M, Sim ek I, Mas NN, Kocabalkan F. Penetration of meropenem and cefepim into pancreatic tissue during the course of experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;24:264-8.
  17. Newsom SW, Palsingh J, Wells FC, Kelly HC. Penetration of meropenem into heart valve tissue. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):57-62.
  18. Tomaselli F, Maier A, Matzi V, Smolle-Jüttner FM, Dittrich P. Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2228-32.
  19. Dagan R, Velghe L, Rodda JL, Klugman KP. Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:175-9.
  20. Fitoussi F, Doit C, Benali K, Bonacorsi S, Geslin P, Bingen E. Comparative in vitro killing activities of meropenem, imipenem, ceftriaxone, and ceftriaxone plus vancomycin at clinically achievable cerebrospinal fluid concentrations against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:942-4.
  21. Gerber CM, Cottagnoud M, Neftel KA, Täuber MG, Cottagnoud P. Meropenem alone and in combination with vancomycin in experimental meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcal strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:866-70.
  22. Kim SW, Jin JH, Kang SJ, Jung SI, Kim YS, Kim CK, et al. Therapeutic efficacy of meropenem for treatment of experimental penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *J Korean Med Sci* 2004;19:21-6.
  23. Force E, Taberner F, Cabellos C, Ribes S, Doménech A, Tubau F, et al. Experimental study of meropenem in the therapy of cephalosporin-susceptible and -resistant pneumococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:685-90.
  24. Force E, Taberner F, Cabellos C, Ribes S, Doménech A, Tubau F, et al. Evaluation of meropenem alone and combined with rifampin in the Guinea pig model of pneumococcal meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:807-11.
  25. Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:93-100.
  26. Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc* 1999;74:420-34.
  27. Wenzel RP, Sahm DF, Thornsberry C, Draghi DC, Jones ME, Karlowsky JA. In vitro susceptibilities of gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients in four European countries, Canada, and the United States in 2000-2001 to expanded-spectrum cephalosporins and comparator antimicrobials: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3089-98.
  28. Yang TM, Lu CH, Huang CR, Tsai HH, Tsai NW, Lee PY, et al. Clinical characteristics of adult *Escherichia coli* meningitis. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:168-70.
  29. Choi SH, Lee JE, Park SJ, Choi SH, Lee SO, Jeong JY, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:995-1000.
  30. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 2009;9:245-55.
  31. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36.
  32. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomized comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):85-97.
  33. Klugman KP, Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. Meropenem Meningitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1140-6.
  34. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH, 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* 1999;18:581-90.
  35. Ellis JM, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic evaluation of meropenem and cefotaxime for pediatric meningitis: a report from the OPTAMA program. *Paediatr Drugs* 2006;8:131-8.

36. Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K. Considerations of meropenem dosage for bacterial meningitis based on pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:96-7.
37. Gleeson T, Petersen K, Mascola J. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with meropenem and rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:602-3.
38. Capitano B, Nicolau DP, Potoski BA, Byers KE, Horowitz M, Venkataramanan R, et al. Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections. *Pharmacotherapy* 2004;24:803-7.
39. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008;42:1843-50.
40. Schliamser SE, Broholm KA, Liljedahl AL, Norrby SR. Comparative neurotoxicity of benzylpenicillin, imipenem/cilastatin and FCE 22101, a new injectible penem. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:687-95.
41. Koppel BS, Hauser WA, Politis C, van Duin D, Daras M. Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001;42:1590-3.
42. Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. *J Antibiot (Tokyo)* 1995;48:408-16.
43. Kurihara A, Hisaoka M, Mikuni N, Kamoshida K. Neurotoxicity of panipenem/betamipron, a new carbapenem, in rabbits: correlation to concentration in central nervous system. *J Pharmacobiodyn* 1992;15:325-32.
44. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999;31:3-10.
45. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf* 2007;30:657-68.
46. 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.
47. Borobia AM, Fudio S, Carcas Sansuán AJ. Interacción valproato-meropenem como ejemplo de las deficiencias en la información sobre interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. *Med Clin (Barc)* 2009;132:803-4.
48. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008;24(3 Suppl):S1-47.
49. Miniño AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2007;55:1-19.
50. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
51. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971;127:120-8.
52. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379-86.
53. Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasevitz GT, Sollet JP, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 2005;33:952-61.
54. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
55. Payeras A, García-Gasalla M, Garau M, Juan i Roca M, Pareja A, Cifuentes C, et al. Bacteriemia en pacientes muy ancianos: factores de riesgo, características clínicas y mortalidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:612-8.
56. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12:R158.
57. Andreu Ballester JC, Ballester F, González Sánchez A, Almela Quilis A, Colomer Rubio E, Peñarroja Otero C. Epidemiology of sepsis in the Valencian Community (Spain), 1995-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:630-4.
58. Pop-Vicas AE, D'Agata EM. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2005;40:1792-8.
59. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:568-74.
60. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:325-31.
61. Solberg CO, Sjursen H. Safety and efficacy of meropenem in patients with septicaemia: a randomised comparison with ceftazidime, alone or combined with amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(Suppl A):157-66.
62. Principi N, Marchisio P. Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. Italian Pediatric Meropenem Study Group. *J Chemother* 1998;10:108-13.
63. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del

- Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
64. Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998;76:73-80.
65. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguerre 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.
66. Verwaest C; Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:294-302.
67. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl 2):ii55-63.
68. Holzheimer RG. Antibiotic induced endotoxin release and clinical sepsis: a review. *J Chemother* 2001;13(Spec No 1):159-72.
69. Luchi M, Morrison DC, Opal S, Yoneda K, Slotman G, Chambers H, et al. A comparative trial of imipenem versus ceftazidime in the release of endotoxin and cytokine generation in patients with gram-negative urosepsis. Urosepsis Study Group. *J Endotoxin Res* 2000;6:25-31.
70. Byl B, Clevenbergh P, Kentos A, Jacobs F, Marchant A, Vincent JL, et al. Ceftazidime- and imipenem-induced endotoxin release during treatment of gram-negative infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:804-7.
71. Karjagin J, Lefeuvre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, et al. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:452-9.
72. Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2000;28:3412-6.
73. Thalhammer F, Hörl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy *Clin Pharmacokinet* 2000;39:271-9.
74. Isla A, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Bueno L, Solinis MA, Maynar J, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:173-80.
75. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:142-50.
76. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, et al. Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1881-9.
77. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004;26:1187-98.
78. Fish DN. Meropenem in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:401-15.
79. Ruef C. Complicated skin and soft-tissue infections: consider gram-negative pathogens. *Infection* 2008;36:295.
80. Chang CM, Lee HC, Lee NY, Lee IW, Wu CJ, Chen PL, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* complicated skin and soft-tissue infections of extremities: emphasis on cirrhotic patients and gas formation. *Infection* 2008;36:328-34.
81. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:7-13.
82. Ong CT, Kuti JL, Nicolau DP; OPTAMA Program. Pharmacodynamic modeling of imipenem-cilastatin, meropenem, and piperacillin-tazobactam for empiric therapy of skin and soft tissue infections: a report from the OPTAMA Program. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:419-26.
83. Maglio D, Teng R, Thyrum PT, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic profile of meropenem, administered at 500 milligrams every 8 hours, in plasma and cantharidin-induced skin blister fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1771-3.
84. Lami JL, Wilson SE, Hopkins JA. Adjunctive antimicrobials in surgery of soft tissue infections: evaluation of cephalosporins and carbapenems. *Am Surg* 1991;57:769-74.
85. Nichols RL, Smith JW, Geckler RW, Wilson SE. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995;88:397-404.

86. Fabian TC, File TM, Embil JM, Krige JE, Klein S, Rose A, et al. Meropenem versus imipenem-cilastatin for the treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:269-82.
87. Pitkin D, Sheikh W, Wilson S, Hemsell D, Nichols R, Nadler H, et al. Comparison of the activity of meropenem with that of other agents in the treatment of intraabdominal, obstetric/gynecologic, and skin and soft tissue. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 2):S372-5.
88. 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;38:523-37.
89. Hsu HL, Lu CY, Tseng HY, Lee PI, Lai HP, Lin WC, et al. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:275-80.
90. Embil JM, Soto NE, Melnick DA. A post hoc subgroup analysis of meropenem versus imipenem/cilastatin in a multicenter, double-blind, randomized study of complicated skin and skin-structure infections in patients with diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006;28:1164-74.
91. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
92. Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Interna y Asociación Española de Cirujanos. Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:378-94.