

## INTRODUCCIÓN

Los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro derivados de diferentes especies de *Streptomyces*, de estructura  $\beta$ -lactámica, que se caracterizan por tener condensado con el anillo principal  $\beta$ -lactámico otro no saturado de cinco átomos (doble enlace entre 2 y 3), tiazolidina, sin azufre, que ha sido sustituido por un carbono, en la posición 4 de su núcleo y una cadena *trans*-hidroxietil que les confiere gran estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas bacterianas y buena fijación a las proteínas a las que se unen las penicilinas (PBP). Fueron descubiertos, casi simultáneamente, por investigadores de Beecham Research y Merck Sharp & Dohme a final de los años 70. Los primeros identificaron tres compuestos, MM4550, MM13902 y MM17880, a partir de un cultivo de *Streptomyces olivaceus*; tales compuestos y sus derivados se llaman ácidos olivánicos<sup>1,2</sup>.

El primer carbapenem usado en clínica, año 1985, fue la tienamicina, aislada de *S. cattleya* por el laboratorio Merck Sharp & Dohme<sup>3,4</sup>, su cadena lateral hidroxietilica, unida al anillo  $\beta$ -lactámico en posición *trans*, le hacía excepcionalmente estable a las  $\beta$ -lactamasas bacterianas. Como era una sustancia químicamente poco estable, se desarrolló el derivado semisintético N-formimidóil-tienamicina, más estable, y que recibió el nombre de imipenem<sup>5,6</sup>. Imipenem tuvo que formularse asociado a cilastatina, en proporción 1:1, para impedir la hidrólisis del mismo por la dehidropeptidasa-I humana renal (DHP-I), una carbapenemasa localizada en la luz de las células del túbulo renal proximal<sup>7-9</sup>.

Posteriormente se desarrollaron compuestos con estabilidad frente a la DHP-I, sin la necesidad de añadir cilastatina. El primer antibacteriano con estas propiedades fue el meropenem, estable a la DHP-I al incorporar en su molécula un grupo 1- $\beta$ -metil y un radical 2-tiopirrolidinil<sup>10,11</sup>.

Otros carbapenémicos son ritipenem<sup>12,13</sup>, faropenem<sup>14-16</sup>,

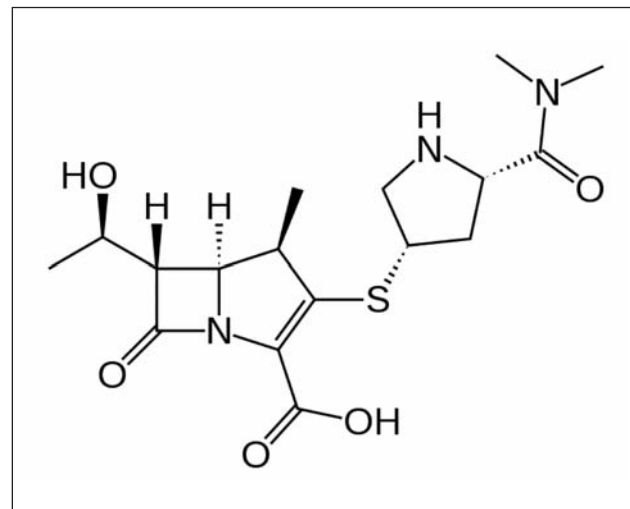


Figura 1

Estructura química del meropenem

sanfetrinem (un tribactam)<sup>17,18</sup>, tobipenem, apenem<sup>19-23</sup>, ertapenem<sup>24,25</sup>, doripenem<sup>26</sup>, tomopenem<sup>28-30</sup>, algunos con posibilidad de administración oral; ertapenem, de espectro más reducido pero con vida media larga; doripenem de reciente introducción en España; otros con suspensión de desarrollo o no comercializados entre nosotros; y tomopenem, el más reciente en fase de desarrollo, también con vida media larga y activo sobre *S. aureus* resistente a la meticilina<sup>31</sup>.

En la actualidad, los carbapenémicos más usados en clínica en el mundo son imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem.

## MEROPENEM

El meropenem es un carbapenem semi-sintético químicamente similar a imipenem, con un grupo metilo en C1 y un grupo dimetil-carbomóilpirrolidinético en C2 que sustituye a la cadena lateral tio-alquílica del imipenem, aumentando la actividad sobre bacterias gramnegativas. Fue desarrollado origi-

Correspondencia:  
Miguel Gobernado  
Servicio de Microbiología  
Hospital la Fe, Valencia

Tabla 1

## Criterios para establecer la categoría de diferentes bacterias a la acción del meropenem (CLSI)

Microorganismos	Cepas sensibles (CMI mg/L - Ø mm)		Cepas intermedias (CMI mg/L - Ø mm)		Cepas resistentes (CMI mg/L - Ø mm)	
Bacterias anaerobias	≤ 4	-	8	-	≥ 16	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 4	≥ 16	8	14-15	≥ 16	≤ 13
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 4	≥ 16	8	14-15	≥ 16	≤ 13
<i>B. cepacia</i>	≤ 4	≥ 20	8	16-19	≥ 16	≤ 15
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4	≥ 16	8	14-15	≥ 16	≤ 13
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 0,5	≥ 20	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> spp.	≤ 0,5	-	-	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	≤ 0,25	≥ 30	-	-	-	-

nalmente por Sumitomo Pharmaceuticals para darle estabilidad a la dehidropeptidasa-I y aumentar la actividad antimicrobiana<sup>10, 11, 32-34</sup>.

Fuera de Japón es comercializado por AstraZeneca. El número del Drugs Bank (D. Wishart, Universidad de Alberta, Canadá) es el DB00760, y la fórmula química desarrollada se describe como (4R,5S,6S)-3-[(2S,5S)-5-(dimetilcarbamoi)pirrolidin-2-il]sulfanil-6-(1-hidroxiethyl)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ene-2-ácido carboxílico, con un peso medio molecular de 383,4630 (figura 1). Fue aprobado por la FDA americana en julio de 1996.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Meropenem, como el resto de los carbapenémicos, inhibe la síntesis de la pared bacteriana, en la fase tercera y última de la misma, de manera similar a otros antibióticos β-lactámicos. Pasa fácilmente a través de la pared de la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas debido a su bajo molecular, hidrófilia, y a que es una sustancia anfótera, alcanzando las PBP, que son su diana de actuación, poniendo, además, en marcha las enzimas proteolíticas bacterianas denominadas autolisinas. Tiene gran afinidad por las PBP 2, 3 y 4 de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*; y PBP 1, 2 y 4 de *Staphylococcus aureus*. El antibiótico no se involucra en la transglucosidación, sino que cataliza exclusivamente las reacciones DD-carboxipeptidasa y DD-endopeptidasa, facilitando la lisis de bacteria, siendo su efecto bactericida. Por otra parte es muy resistente a la degradación por las β-lactamasas bacterianas<sup>35-39</sup>.

La diferencia fundamental entre imipenem y meropenem, en cuanto al mecanismo de acción, radica en la mayor afinidad de meropenem por las PBP, mucho mayor en el caso de las PBP 3 de bacterias gramnegativas como enterobacterias y *P. aeruginosa*<sup>40</sup> y que la dependencia de imipenem de de las porinas Opr D2 parece ser absoluta, mientras que la del meropenem es relativa<sup>41-43</sup>.

La actividad estable de los carbapenémicos, incluyendo el meropenem, frente a las bacterias gramnegativas, se deriva de esta gran estabilidad a la hidrólisis de la mayor parte de β-lactamasas, incluyendo las cromosómicas AmpC y las de espectro extendido (BLEE) que se detectan, entre otros microorganismo, en

*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Serratia marcescens*<sup>44</sup>.

Tanto imipenem como meropenem son más estables que las cefalosporinas de tercera generación frente a las cromosómicas clase I producidas por enterobacterias y *P. aeruginosa* y las β-lactamasas plasmídicas de espectro ampliado (TEM, SHV y derivadas), sin embargo, algunas β-lactamasas poseen actividad carbapenemasa de tipo cromosómico, como las producidas por *Xantomonas maltophilia*, *Fusobacterium orodatum*, *Bacillus cereus*, y *Aeromonas hydrophyla* (ver meropenem y resistencias). Meropenem, al igual que imipenem, es inductor de varias β-lactamasas cromosómicas del grupo I, pero este hecho no disminuye su eficacia debido a que es muy activo sobre mutantes estables desreprimidas<sup>45-47</sup>.

## CMI y CMB

Las concentraciones bactericidas (CMB) están comúnmente dentro de un orden de dilución de la mitad de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI)<sup>33</sup>. Sobre la mayoría de las bacterias, incluyendo *P. aeruginosa* y *S. aureus*, la acción es bactericida (CMB), a concentraciones iguales o de dos veces más altas que la CMI (2 log<sub>10</sub> por curvas de letalidad), y casi nunca mayor de cuatro veces (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*). En este tipo de acción no tiene influencia la cantidad de inóculo bacteriano o su fase de crecimiento<sup>48, 49</sup>. También tiene actividad bactericida sobre los géneros *Echerichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* y algunas especies de *Enterococcus*, con CMB iguales o dos veces superiores la CMI<sup>50</sup>. La acción es bacteriostática o bactericida débil sobre *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium jeikeium* y *Listeria monocytogenes*<sup>51</sup>.

## Pruebas *in vitro* en el laboratorio y puntos de corte

Aunque, debido a su amplio espectro, meropenem se puede utilizar como tratamiento empírico, siempre que sea posible se debe determinar la sensibilidad del patógeno al antibiótico. Se recomienda un conjunto único de criterios de

susceptibilidad de meropenem basándose en la farmacocinética y a la correlación de los resultados clínicos y microbiológicos con los diámetros de halos de inhibición y con las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los microorganismos infectantes. En los primeros estudios para desarrollar las pruebas de sensibilidad, por difusión en agar, de las bacterias al meropenem se siguieron los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards americano (ahora Clinical Laboratory Standards Institute -CLSI)<sup>52</sup>, usando discos de 5, 10, y 20 µg frente a 367 bacterias de crecimiento rápido. De acuerdo con los datos farmacocinéticos, se sugirieron, para el disco con 10 µg, los diámetros 14 mm para las cepas sensibles y 10 mm, para las resistentes. Para las cepas de control se aceptaron los siguientes diámetros: *E. coli* ATCC 25922, 28-32 mm; *P. aeruginosa* ATCC 27853, 26-31 mm; *S. aureus* ATCC 25923, 33-39 mm; y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, 19-23 mm<sup>53</sup>.

Meropenem es estable en pruebas de sensibilidad y éstas pueden ser realizadas empleando los sistemas habituales, tanto manuales como automáticos, usados en el quehacer normal de los laboratorios. Pero hay que tener en cuenta que su actividad puede verse afectada *in vitro* por algunos factores como el pH del medio o el inóculo. El aumento del pH incrementa la CMI de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. y *P. aeruginosa*, pero no modifica la de las enterobacterias. Inóculos entre 10<sup>4</sup> y 10<sup>6</sup> UFC/ml influyen poco en la CMI, pero el inóculo de 10<sup>9</sup> UFC/ml puede incrementar la CMI hasta diez veces<sup>50</sup>.

En la tabla 1 se pueden ver los criterios recientes aprobados por diferentes documentos del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI))<sup>54-57</sup>.

### Meropenem y cepas bacterianas patrón

Para alguna de las cepas patrón de la colección internacional ATCC (American Type Culture Collection), usadas como control de calidad en los laboratorios de microbiología clínica, resultados aceptables de las CMI deben estar entre los siguientes márgenes: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, 0,03-0,25 mg/L, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, 0,06-0,12 mg/L, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, 2-8 mg/L, *Escherichia coli* ATCC 25922, 0,008-0,06 mg/L, *Haemophilus influenzae* ATCC 49766, 0,03-0,12 mg/L, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, 0,12-0,5 mg/L, entre las bacterias aerobias; y como representantes de bacterias aerobias con ligeras variaciones sobre la media: *Bacteroides fragilis* ATCC 25285, 0,25 mg/L, *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741, 0,25 mg/L, *Peptostreptococcus anaerobius* ATCC 27337, 0,5 mg/L, *Clostridium perfringens* ATCC 13124, 0,25 mg/L, *Prevotella bivia* ATCC 29303, 0,25 mg/L, y *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586, 8 mg/L, entre otras especies (tablas 2 y 3)<sup>57, 58</sup>.

### Espectro de actividad antimicrobiano

El espectro antibacteriano *in vitro* de meropenem incluye a la mayoría de las cepas bacterianas clínicamente significati-

**Tabla 2** Actividad de meropenem sobre algunas cepas bacterianas aerobias de referencia<sup>57</sup>

Cepa bacteriana	Resultados aceptables CMI mg/L
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,008-0,06
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,03-0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,12-0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	0,03-0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06-0,25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	2-8

**Tabla 3** Actividad de meropenem sobre algunas cepas bacterianas anaerobias de referencia<sup>57,58</sup>

Cepa bacteriana	Resultado aceptable CMI mg/L
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0,5
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0,25
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029	4
<i>Clostridium septicum</i> ATCC 12464	0,06
<i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM 1255	0,06
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	2
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0,25
<i>Parabacteroides distasonis</i> ATCC 8503	0,12
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0,25
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	0,25
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	0,06
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	0,12
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260	≤ 0,015
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	8
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 25286	≤ 0,015
<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959	0,03
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0,03

vas grampositivas, gramnegativas, aerobias y anaerobias, habituales y nutricionalmente exigentes (tablas 4-8). Es similar al de imipenem, con ligera menor actividad sobre estafilococos y enterococos, al igual que doripenem, pero mayor sobre todas las *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, y *H. influenzae*. Su gran actividad se explica por la facilidad de entrar en las bacterias, la estabilidad a todas las β-lactamasas basadas en la serina, incluyendo las que hidrolizan las cefalosporinas de 3ª generación, junto con su buena afinidad por las PBP esenciales, incluyendo las asociadas a la lisis bacteriana. Entre los patógenos humanos comunes, solo *S. aureus* RM y *E. faecium* son uniformemente resistentes a meropenem<sup>59, 60</sup>.

**Tabla 4** Espectro de meropenem para bacterias aerobias grampositivas

<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus morbillorum</i>
<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Enterococcus liquidfaciens</i>	<i>Streptococcus cremoris</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterococcus avium</i>	<i>Streptococcus</i> Grupo G
<i>Staphylococcus hominis</i>		<i>Streptococcus</i> Grupo F
<i>Staphylococcus simulans</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Bacillus</i> spp.
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Staphylococcus sciuri</i>	<i>Streptococcus equi</i>	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>	
<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>Streptococcus milleri</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus capitis</i>	<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Lactobacillus</i> spp.
<i>Staphylococcus xylosus</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Rhodococcus equi</i>

**Tabla 5** Espectro de meropenem para bacterias aerobias gramnegativas

<i>Escherichia coli</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Escherichia hermannii</i>	<i>Aeromonas sobria</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
	<i>Aeromonas caviae</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas pickettii</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Shigella sonnei</i>	<i>Pseudomonas pseudomallei</i> ,
<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Pseudomonas acidovorans</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Shigella boydii</i>	
	<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Alcaligenes faecalis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>		<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Hafnia alvei</i>	
<i>Enterobacter sakazakii</i>		<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
	<i>Serratia liquefaciens</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Serratia rubidaea</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>
<i>Citrobacter diversus</i>		
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Neisseria gonorrhoea</i>
	<i>Vibrio vulnificus</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>		<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Proteus penneri</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Providencia rettgeri</i>		<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>Campylobacter coli</i>
<i>Providencia alcalifaciens</i>	<i>Acinetobacter anitratus</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Morganella morgani</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Salmonella typhi</i>	<i>Acinetobacter junii</i>	
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Salmonella</i> spp.	<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	

Tabla 6

## Espectro de meropenem para bacterias anaerobias

<i>Bacteroides</i> spp.	<i>Porphyromonas</i> spp.	<i>Peptococcus saccharolyticus</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>
<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
<i>Bacteroides variabilis</i>		<i>Gemella morbillorum</i>
<i>Bacteroides pneumosintes</i>	<i>Bilophila wadsworthia</i>	
<i>Bacteroides coagulans</i>		<i>Eubacterium lentum</i>
<i>Bacteroides uniformis</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Eubacterium aerofaciens</i>
<i>Bacteroides distasonis</i>	<i>Clostridium bifementans</i>	
<i>Bacteroides ovatus</i>	<i>Clostridium ramosum</i>	<i>Fusobacterium mortiferum</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Clostridium sporogenes</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Bacteroides eggerthii</i>	<i>Clostridium cadaveris</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Bacteroides capsillosis</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Fusobacterium varium</i>
<i>Bacteroides gracilis</i>	<i>Clostridium sordellii</i>	
<i>Bacteroides levii</i>	<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Bacteroides caccae</i>	<i>Clostridium clostridiiformis</i>	<i>Propionibacterium avidum</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	<i>Clostridium innocuum</i>	<i>Propionibacterium granulosum</i>
	<i>Clostridium subterminale</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	<i>Clostridium tertium</i>	<i>Wolinella recta</i>
<i>Prevotella buccalis</i>		
<i>Prevotella melaninogenica</i>	<i>Veillonella parvula</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp.
<i>Prevotella intermedia</i>		
<i>Prevotella bivia</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i>
<i>Prevotella corporis</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>
<i>Prevotella splanchnicus</i> ,	<i>Peptostreptococcus saccharolyticus</i>	
<i>Prevotella oralis</i>	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
<i>Prevotella disiens</i>	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	<i>Actinomyces meyeri</i>
<i>Prevotella rumenicola</i>		<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Prevotella buccae</i> ,		
<i>Prevotella denticola</i>		

## BACTERIAS GRAMPOSITIVAS AEROBIAS

*S. pneumoniae* y otros estreptococos

Meropenem tiene actividad sobre *S. pneumoniae*, con intervalo de CMI entre 0,06 y 0,5 mg/L, dependiendo si son sensibles o no a la penicilina. Por lo tanto, las cepas resistentes a la penicilina permanecen sensibles al meropenem<sup>59</sup>. Sobre *Streptococcus* spp., el intervalo de la CMI es semejante al de *S. pneumoniae*, 0,03-0,5 mg/L. Las CMI<sub>90</sub> medias esperadas de meropenem frente a *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. bovis* son 0,25 mg/L, 0,06 mg/L, 0,25 mg/L y 0,001 mg/L, respectivamente. Sobre *Streptococcus* de los grupo C y G aislados de muestras clínicas, incluyendo las de infecciones invasoras, en un estudio de hace unos años, los valores de la CMI oscilaron entre <0,016 y 0,12 mg/L, y la CMB entre <0,016 y 0,12 mg/L. De los aislados probados, el 75% eran tolerantes a la vancomicina (CMB más de 30 veces superior a la CMI). Los únicos *Streptococcus* relativamente resistentes al meropenem son

los del grupo F (CMI<sub>90</sub> 8 mg/L). La alteración común de la PBP 5 y 6 de *S. sanguis* le hacen tolerante al antibiótico<sup>44, 51, 61-65</sup>.

*S. aureus* y otros estafilococos

Meropenem es activo sobre *S. aureus* y *Staphylococcus coagulans* negativos sensibles y resistentes a la penicilina, y sensibles a la meticilina, con una CMI<sub>90</sub> de 0,25-0,2 mg/L, unas 10-20 veces más activo que la meticilina o vancomicina; pero es inactivo frente a los que son resistentes a la meticilina, con una CMI<sub>90</sub> >16 mg/L. La CMI<sub>90</sub> para la mayoría de los *S. aureus* es de 0,25 mg/L, y para *S. saprophyticus* 0,5 mg/L<sup>44, 48, 51, 62-66</sup>.

## Enterococos y bacilos grampositivos

La mayoría de los enterococos son poco sensibles al meropenem. El intervalo de la CMI oscila entre 2 y >16 mg/L, con una CMI<sub>90</sub> de 8 mg/L, para *Enterococcus faecalis* y >16 mg/L para *E. faecium*. Aquellos enterococos con baja expresión del gen *met* suelen ser sensibles al meropenem<sup>44, 48, 51, 63-66</sup>.

**Tabla 7** Actividad esperada de meropenem sobre bacterias seleccionadas anaerobias aisladas en clínica<sup>79, 81,86</sup>

Microorganismo	Intervalo CMI (mg/L)	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,12-2	0,25
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,12-4	0,5
<i>Bacteroides distasonis</i>	<0,06-0,5	0,25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	0,12-4	0,5
<i>Bacteroides fragilis</i> grupo	0,06-4	0,5
<i>Bacteroides ovatus</i>	0,12-0,5	0,5
<i>Prevotella intermedia</i>	0,03-0,12	0,12
<i>Prevotella</i> spp.	0,03-0,25	0,25
<i>Porphyromonas melaninogenica</i>	≤0,01-0,03	0,06
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,01-1	1
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,01-4	4
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0,12-4	0,5
<i>Eubacterium</i> spp.	0,03-1	1
<i>Clostridium perfringens</i>	≤0,01-0,06	0,03
<i>Clostridium difficile</i>	1-4	2
<i>Mobiluncus</i> spp.	0,004-0,06	0,06

Algunas cepas de *C. jeikeium* y *C. urealyticum* son sensibles al meropenem, pero el intervalo de las CMI frente a las mismas es muy amplio, 0,03->32 mg/L, debiendo considerar a la mayoría, desde el punto de vista de tratamiento empírico, como resistentes<sup>48, 51, 67</sup>.

También es baja la actividad de meropenem sobre *Mycobacterium* spp. Sobre *M. avium* complex, la CMI<sub>90</sub> es de 8->64 mg/L<sup>48</sup>; no obstante, mejora considerablemente cuando se asocia al inhibidor de β-lactamasas ácido clavulánico<sup>68</sup>, como comentaremos más adelante en los párrafos dedicados a meropenem en combinación con otros antibióticos. Sobre *Nocardia* spp. la actividad de meropenem es limitada<sup>69</sup>.

### **Haemophilus, Moraxella y Neisseria**

Frente al los géneros de microorganismos *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi* y *G. vaginalis* y *N. gonorrhoeae*, el meropenem es muy activo. El intervalo de las CMI oscila entre 0,01 y 0,5 mg/L, con CMI<sub>90</sub> entre 0,01 y 0,12 mg/L para todos ellos, aunque para *N. gonorrhoeae* está en 0,5 mg/L. Estas CMI se ven poco afectadas por la producción o no de β-lactamasas de *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*<sup>44, 63, 65, 66, 70-74</sup>.

Sobre *N. meningitidis*, meropenem, usando el método de microdilución, es muy activo *in vitro*, CMI<sub>90</sub> 0,01 mg/L, con actividad similar a cefotaxima y ceftriaxona, y mejor que penicilina, ampicilina y rifampicina<sup>75</sup>.

### **Enterobacterias**

Las enterobacterias son altamente sensibles al meropenem, con un intervalo de CMI amplio, 0,006-1 mg/L, pero

CMI<sub>90</sub> entre 0,03 y 1 mg/L; no obstante, concentraciones bajas de 0,01-0,5 mg/L son suficientes para inhibir más del 90% de todas las cepas con importancia clínica. Para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *C. freundii*, *C. amanoleticus* y *A. hydrophila*, las CMI<sub>90</sub> son muy bajas (0,06-0,03 mg/L); y las CMI<sub>90</sub> para *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, y *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *Citrobacter* spp., *E. aerogenes*, *E. cloacae* y *S. marcescens* son ligeramente más altas. En general la actividad de meropenem sobre estos microorganismos es similar a la del ertapenem y superior a la de imipenem, ceftriaxona, cefepima, coamoxiclav y ciprofloxacino. La actividad se mantiene aunque estas enterobacterias sean productoras de diversos tipos de β-lactamasas, como comentaremos más adelante<sup>44, 47, 64, 65, 66, 74, 76</sup>.

### **Bacilos gramnegativos no fermentadores**

Meropenem tiene actividad moderada *in vitro* sobre bacilos gramnegativos no fermentadores. La CMI<sub>90</sub> para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* es de 4 mg/L, de 8 mg/L para *A. anitratus*, y *B. cepacia* mg/L, y >128 mg/L para *S. maltophilia*<sup>44, 47, 48, 63-65, 74, 76, 77</sup>.

### **Bacterias anaerobias**

Sobre diversas especies del género *Bacteroides*, el intervalo de las CMI de meropenem está comprendido entre 0,06 y 4 mg/L para la mayoría ellas, con CMI<sub>90</sub> entre 0,06-4 mg/L para el grupo *Bacteroides*, 0,12-2 mg/L para *B. fragilis*, 0,012 mg/L para *B. ovatus*, *B. vulgatus* y *B. thetaiotaomicron*, <0,06-0,5 mg/L para *B. distasonis*, y 0,12-0,5 mg/L para *B. ovatus*. También es activo sobre *B. stercoris-merdae*, *B. tectum*, *B. putredinis*, *B.*



Tabla 8

Actividad esperada de meropenem sobre bacterias aerobias aisladas en clínica. Media CMI<sub>90</sub> según varios autores<sup>42, 62, 65, 66, 70-72, 74-77, 89-94</sup>

Microorganismo	CMI <sub>90</sub> (mg/L)	Microorganismo	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>Bacillus</i> spp.	0,22	<i>Salmonella typhi</i>	0,03
<i>Staphylococcus aureus</i> SM	0,25	<i>Salmonella typhimurium</i>	0,03
<i>Staphylococcus aureus</i> RM	>16	<i>Salmonella</i> spp.	<0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> SM	2	<i>Shigella sonnei</i>	0,03
<i>Staphylococcus epidermidis</i> RM	>16	<i>Shigella flexneri</i>	0,03
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	<i>Serratia marcescens</i>	0,25
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0,5	<i>Aeromonas hydrophila</i>	0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,12
<i>Enterococcus faecium</i>	>64	<i>Enterobacter cloacae</i>	0,25
		<i>Enterobacter agglomerans</i>	0,25
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	0,25	<i>Citrobacter freundii</i>	0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,06	<i>Citrobacter diversus</i>	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01	<i>Citrobacter amaloniticus</i>	0,06
<i>Streptococcus pneumoniae</i> SP	0,03	<i>Proteus mirabilis</i>	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> RP	0,5	<i>Proteus vulgaris</i>	0,12
<i>Streptococcus grupos C y G</i>	0,03	<i>Morganella morganii</i>	0,25
<i>Streptococcus bovis</i>	0,25	<i>Providencia rettgeri</i>	0,12
		<i>Providencia stuartii</i>	0,12
<i>Rhodococcus equi</i>	0,25		
		<i>Hafnia alvei</i>	0,01
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	8		
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25	<i>Brucella melitensis</i>	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i> BL-/BL+	0,12	<i>Campylobacter jejuni</i>	0,03
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,12	<i>Helicobacter pylori</i>	0,12
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0,03		
		<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,01	<i>Acinetobacter baumannii</i>	4
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,01	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> BL-	0,01	<i>Pseudomonas putida</i>	4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> BL+	0,5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	128
		<i>Burkholderia cepacia</i>	8
<i>Escherichia coli</i>	0,06	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	>8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	<i>Acinetobacter anitratus</i>	8
<i>Klebsiella oxitoca</i>	0,12		

SM: sensibles a la meticilina; SR: resistentes a la meticilina; SP: sensible a la penicilina; PR: resistente a la penicilina; BL-:  $\beta$ -lactamasa negativa; BL+:  $\beta$ -lactamasa positiva.

*uniformis*, *B. splanchnicus*, *B. capillosus*, *B. splanchnicus*, *B. ureolyticus*, y otras especies. Comparativamente, la actividad intrínseca global del meropenem sobre *Bacteroides* es similar a la de imipenem, similar o superior a la de metronidazol, y superior a la de piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, coamoxiclav, ceftiofina, cloramfenicol y clindamicina. La actividad intrínseca de meropenem sobre especies de *Prevotella* es mayor que sobre *Bacteroides*, con intervalo de CMI de 0,01 a 0,5 mg/L, y CMI<sub>90</sub> entre 0,03 y 0,25 mg/L, para *P. melaninogenica*, *P. disiens*, *P. intermedia*, *P. heparinolytica*, *P. intermedia* y *P. bivia*. La actividad intrínseca sobre esta especie es similar a la de otros anaerobicidas, ligeramente inferior a la de imipe-

nem y superior a la de ceftiofina y cloramfenicol. *Fusobacterium* y *Porphyromonas* también son sensibles al meropenem con intervalo de CMI de 0,01-4 mg/L, y CMI<sub>90</sub> de 0,06 a 4 mg/L, más sensibles las *Porphyromonas*. Sobre ambos géneros la actividad es similar a la del resto de antibióticos anaerobicidas, o superior a metronidazol y ceftiofina. Sobre los cocos anaerobios grampositivos como *P. anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *P. magnus*, *P. micros*, y *P. prevotii*, la CMI<sub>90</sub> de meropenem es de 0,12-0,5 mg/L, oscilando las CMI aisladas entre 0,12 y 4 mg/L, siendo esta actividad similar a la de piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam y clindamicina; y superior a la de ceftiofina, ceftriaxona, cloramfenicol y metronidazol. Meropenem es

activo sobre *Clostridium*, con CMI general entre 0,01 y 4 mg/L, algo diferente según las especies. Las CMI son más bajas, 0,01-0,06 mg/L, para *C. perfringens*, con CMI<sub>90</sub> de 0,03 mg/L, y las más altas para *C. difficile*, CMI<sub>90</sub> de 2 mg/L. Esta actividad intrínseca general es similar a la de imipenem, similar o superior a la de ampicilina/sulbactam, cloramfenicol, clindamicina, y superior a la de cefoxitina y metronidazol, siendo inferior a la de metronidazol sobre *C. difficile*. La especie *Mobiluncus* es muy sensible a meropenem, CMI<sub>90</sub> de 0,03 mg/L<sup>44, 63-66,74, 79-86</sup>. Para *Bilophila wadsworthia*, recientemente descrita como patógeno importante aislado en apéndices gangrenosas perforadas<sup>78</sup>, la CMI<sub>90</sub> es baja, 0,06-0,25 mg/L. En general, sobre todos los anaerobios estudiados, los carbapenémicos, son los antibióticos más activos.

### Actividad sobre otras bacterias

Sobre otras bacterias de aislamientos menos frecuentes o que tienen tratamiento específico con antibióticos diferentes a los carbapenémicos, el comportamiento de meropenem es bueno. Las CMI para *Brucella* oscilan entre 0,12 y 4 mg/L, con CMI<sub>90</sub> de 0,25 mg/L<sup>63</sup>; entre 0,002 y 0,008 mg/L para *L. pneumophila* (CMI<sub>90</sub> de 0,008 mg/L), siendo más activo *in vitro* que eritromicina, rifampicina e imipenem, aunque la acción bactericida de rifampicina es más rápida<sup>87</sup>; la CMI<sub>90</sub> para *R. equi* es de 0,25 mg/L<sup>51</sup>; 0,25 mg/L para *L. monocytogenes*<sup>48, 51, 63</sup>; 0,01 mg/L para *H. alvei*<sup>66</sup>; 0,03 mg/L para *C. jejuni*<sup>21, 44, 63, 66</sup>; 0,12 mg/L (0,06-2 mg/L) para *H. pylori* y efecto bactericida<sup>88</sup>; 0,06 mg/L para *Y. enterocolitica*<sup>21</sup>; y de 0,25 mg/L para *Bacillus* spp.<sup>51</sup>.

Como resumen de la actividad de meropenem se puede decir que es un antibiótico de amplio espectro, similar al del imipenem, ligeramente mejor sobre gramnegativos e inferior sobre grampositivos. En un amplio estudio inicial efectuado con 30.254 patógenos procedentes de nueve países del mundo, la actividad de meropenem se comparó con otros cinco antibióticos de amplio espectro (ceftazidima, cefotaxima, piperacilina, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacino) e imipenem<sup>95</sup>. Los dos carbapenémicos, imipenem y meropenem, fueron los más activos. Con CMI más bajas de meropenem sobre las bacterias gramnegativas, incluyendo las *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. Frente a cepas de *Enterobacteriaceae* resistentes a ceftazidima, meropenem inhibió del 87,5 al 100% de ellas a  $\leq 4$  mg/L, pero con menor actividad intrínseca que imipenem sobre las grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* y *E. faecalis*. Ambos carbapenémicos mostraron excelente actividad sobre las bacterias anaerobias.

Como ya hemos indicado, la diferencia fundamental entre imipenem y meropenem, en cuanto al mecanismo de acción, radica en la mayor afinidad de meropenem por las PBP, mucho mayor en el caso de las PBP-3<sup>36, 40, 43</sup>, y que la dependencia de imipenem de las porinas Opr D2 parece ser absoluta, mientras que la del meropenem es relativa, hecho estudiado en algunas bacterias como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y

*Salmonella* spp. con defectos de afinidad por las PBP o alteraciones en las porinas como la *OmpF*<sup>42, 96-99</sup>.

### EFFECTO POST-ANTIBIÓTICO DE MEROPENEM

Otro atributo del meropenem es su efecto postantibiótico (EPA), importante para cuando la concentración del antibiótico en el lugar de la infección decae por debajo de la CMI. Está comprendido entre 0,5 y 6,2 h, dependiendo del microorganismo; esto quiere decir que cuando la concentración del antibiótico ha caído por debajo de sus niveles inhibidores, las bacterias que no han muerto no reanudan su crecimiento durante ese lapso de tiempo. Ello implica tener en cuenta este efecto en las pautas de dosificación. Se estima para bacterias aerobias un EPA de 0,8-3,9 h para *P. aeruginosa*, 0,7-1,7 h para *S. aureus*, 0,8 h para *E. coli* ATCC 25922 (hasta 5,2 h para otros *E. coli*), para *K. pneumoniae* 1,4-6,2 h; *S. marcescens* 1,2-2,3 h, y 1,2 horas para *P. stuartii*; y para las anaerobias como *B. fragilis* de 2-4 h<sup>64, 100-105</sup>. En general este efecto es prolongado para todas las enterobacterias, de mayor o menor duración dependiendo del método de estudio empleado<sup>106</sup>.

### MEROPENEM EN COMBINACIÓN CON OTROS ANTIBIÓTICOS

El amplio espectro de actividad y la alta potencia que presenta el meropenem generalmente excluye la necesidad de usar terapia combinada pero, en ocasiones, el tratamiento de infecciones causadas por algunos microorganismos como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. aureus* o *Enterococcus* spp., en enfermos con factores de riesgo de infección, requieren tratamiento combinado. Varias pruebas *in vitro* muestran que cuando meropenem se asocia a otros antibióticos la combinación, en la mayor parte de las ocasiones, y para la mayoría de las bacterias, suele resultar sinérgica o aditiva y excepcionalmente antagonista.

Los primeros estudios sobre la interacción de meropenem con otros antibióticos como ciprofloxacino, aminoglucósidos, vancomicina, teicoplanina, rifampicina y cotrimoxazol sobre bacterias grampositivas (*S. aureus* resistente a la meticilina, *S. epidermidis*), y gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *C. freundii* y *Acinetobacter* spp.) pusieron de manifiesto acción sinérgica o aditiva sobre la mayoría de las cepas probadas<sup>102, 107</sup>.

Datos más amplios se publicaron el mismo año, estudiando meropenem sobre *S. aureus* sensibles a la meticilina (*S. aureus* SM), *S. aureus* resistentes a la meticilina (*S. aureus* RM) y *S. epidermidis*, con teicoplanina, vancomicina, rifampicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino y netilmicina; *E. faecalis* con ampicilina, gentamicina y piperacilina; *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. mirabilis*, *Proteus* spp., *Serratia* spp. y *C. freundii* con piperacilina, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, ampicilina, ciprofloxacino; y también *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. con piperacilina, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, ampicilina, ciprofloxacino, tobramicina, azlocilina y



aztreonam. Resultando acción sinérgica (>95% para *S. aureus* SM y 60% para *S. aureus* RM) o aditiva, y nunca antagónica; aditiva para *E. faecalis*; generalmente aditiva para las enterobacterias y con los antibióticos combinados; y también aditiva para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.<sup>107</sup>.

La combinación de meropenem sobre *S. aureus* resistente a la meticilina con otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo cefalosporinas, suele ser sinérgica, y nunca antagónica, con una reducción de la CMI entre 1/4 y 1/64 para los antibióticos solos. Este sinergismo no parece relacionado con la afinidad por las PBP2<sup>108</sup>.

También se ha visto sinergismo o efecto aditivo y nunca antagonismo entre meropenem y algunos antibióticos aminoglicósidos como amikacina y netilmicina sobre *P. aeruginosa*<sup>109</sup>. La asociación de meropenem con amikacina sobre *P. aeruginosa*, *B. cepacia* y *S. maltophilia* la mayor parte de las veces es sinérgica<sup>48</sup>.

Meropenem junto con ciprofloxacino es más efectiva sobre cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* procedentes de infecciones en UCI que cada antibiótico individual. Para *P. aeruginosa* el sinergismo se vio en un 22% a 0,5  $\times$  de la CMI y en un 61% a 1  $\times$  de la CMI; y para *Acinetobacter* en un 29% a 0,5  $\times$  de la CMI y en el 18% a 1  $\times$  de la CMI<sup>110, 111</sup>.

La combinación de meropenem con sulbactam, sobre 48 cepas clínicas de *A. baumannii* con CMI elevadas para ambas sustancias ( $\geq 2$  mg/L) aisladas en un hospital brasileño demostró un 29,2% de sinergismo, 47,9% de sinergismo parcial, 10,5% acción aditiva, 6,2% indiferencia, y 6,2% antagonismo<sup>112</sup>.

En estudios de letalidad, se observó efecto sinérgico con concentraciones sub-inhedoras de meropenem en combinación con ciprofloxacino y colistina, también a concentraciones sub-inhedoras, sobre cepas de *P. aeruginosa* (67% de los casos con ciprofloxacino y 25% con colistina) y *A. baumannii* (96% de los casos con colistina)<sup>113</sup>.

Sobre una cepa endémica de *A. baumannii*, Ab-153, hospitalaria, endémica y multi-resistente, meropenem unido a sulbactam, por los métodos de dilución en agar, tiras de Etest y curvas de letalidad, mostró mayor potencia antimicrobiana que la de sulbactam solo, tanto *in vitro* (reducción de 5 log<sub>10</sub> a las 48 horas) como en un modelo experimental murido *in vivo* (87% de supervivencia frente a 33%)<sup>114</sup>.

De manera similar, y recientemente, los resultados de la combinación de meropenem (1x CMI) más polimixina B (1/4, 1/2, y 1x MIC), medidos por curvas de letalidad y Etest, sobre 8 cepas de *A. baumannii* multi-resistentes demostró efecto sinérgico para el 100% los aislados o del 62%, dependiendo del método empleado, curvas de letalidad o E-test, respectivamente<sup>115</sup>.

Con gentamicina para *P. aeruginosa* y vancomicina para *S. aureus* se aumenta el efecto bactericida<sup>116, 117</sup>.

Muy interesante es la actividad de meropenem-clavulanato sobre *M. tuberculosis* extremadamente resistente (XDRtb) ya que se estima que un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo tuberculoso, desarrollando infección un 10% a lo largo de la vida, y están surgiendo cepas resistentes a

los antibióticos empleados en el tratamiento estándar. Los carbapenémicos son inactivos sobre *M. tuberculosis* al ser hidrolizados rápidamente por una  $\beta$ -lactamasa cromosómica, codificada por el gen *Blas*. Cuando meropenem se combina con el inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas clavulanato se observa acción potente *in vitro* sobre cepas de *M. tuberculosis* (CMI <1 mg/L) con sensibilidad normal y esterilización de los cultivos a los 14 días. Esta acción es similar sobre cepas XDRtb lo que abre una interesante posibilidad de ensayos clínicos<sup>68</sup>.

## MEROPENEM Y RESISTENCIAS BACTERIANAS

A pesar del amplio espectro de actividad de meropenem, algunas bacterias grampositivas como *S. aureus* RM y *E. faecium* tienen resistencia intrínseca al mismo. Se debe a que todos los carbapenémicos tienen poca afinidad para fijarse en las PBP 2a (*S. aureus* RM) y PBP 5 (*E. faecium*). También se ha descrito este mecanismo de resistencia en cepas de *L. monocytogenes* y *R. equi*.

La resistencia adquirida global es baja pero posible. Se conocen varios mecanismos de resistencia a los carbapenémicos, incluyendo el meropenem: producción por parte de las bacterias de enzimas hidrolizantes (carbapenemasas), cambios en la diana de acción, modificaciones en las proteínas de membrana que impiden el paso del antibiótico al interior de la célula o lo expulsan rápidamente, y mecanismos mixtos<sup>118, 120</sup>.

### Producción de carbapenemasas

El meropenem es muy estable frente a las  $\beta$ -lactamasas con importancia clínica, aunque algunas cepas pueden desarrollar resistencias frente al antibiótico, y a otros de la misma familia, debido a la producción de  $\beta$ -lactamasas versátiles denominadas carbapenemasas, cromosómicas o plasmídicas, capaces de hidrolizar a los carbapenémicos. Estas enzimas son típicas de *S. maltophilia*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *Aeromonas* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *B. fragilis* y otras bacterias. Las bacterias con este tipo de  $\beta$ -lactamasas se muestran también resistentes a las penicilinas, cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, incluyendo ceftazidima, pero pueden ser sensibles al aztreonam. Estas enzimas pertenecen a la clases moleculares A (se inhiben por el ácido clavulánico), B1 (se inhiben por EDTA y se conocen como metalo- $\beta$ -lactamasas) y D (algunas se inhiben por el ácido clavulánico), y grupos funcionales 2f, 3 y 2d, respectivamente, de la clasificación de K. Bush et al<sup>120</sup>.

Hasta principios de los años 90, su prevalencia era anecdótica, pero en la actualidad están extendidas por todo el mundo, a veces en forma de brotes, lo cual no impide que los carbapenémicos sigan siendo la familia de antimicrobianos más activos. Entre las principales bacterias de importancia clínica, se han descrito en *B. fragilis*, *K. pneumoniae*, *K. oxitoca*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *E. coli*, *S. enterica*, *Aeromonas* spp., *S. flexneri*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* y *A. baumannii* (tabla 9). Cuando se aíslan estos microorganismos, con fines clínicos y epidemiológicos, es aconsejable reali-

Tabla 9

Bacterias de importancia clínica y tipo de carbapenemasas detectadas en ellas<sup>122-127</sup>

	Clase molecular A	Clase B1	Clase D
<i>E. coli</i>	KPC-2	IMP-1, IMP-4, VIM-1	
<i>E. cloacae</i>	IM-1-2, NMC-A, KPC-2	IMP-1, VIM-2	
<i>K. pneumoniae</i>	KPC-1-3	IMP-1, VIM-1-VIM-2, SPM1	
<i>K. oxitoca</i>	KPC-2		
<i>S. marcescens</i>	SME-1-3	IMP-1, IMP-4, IMP-8, VIM-1, VIM-2, VIM-4	
<i>Enterobacter spp.</i>	KPC-2, IMP-1-2		
<i>S. enterica</i>	KPC-2		
<i>C. freundii</i>		IMP-1, VIM-2	
<i>P. aeruginosa</i>	KPC-2, GES-2	GIM-1, VIM-2, IMP-1, IMP-4, IMP-5	
<i>A. baumannii</i>	KPC-2	IMP, SIM-1	OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-58
<i>B. fragilis</i>		CcrA	
<i>S. maltophilia</i>		L1	
<i>Aeromonas spp.</i>		IMP-1, IMP-6, VIM-2	
<i>S. flexneri</i>		IMP-3, MET-1	

zar pruebas de actividad y detección de este tipo de enzimas, y otros mecanismos de resistencia, sobre todo en *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Se ha documentado que las infecciones por *P. aeruginosa* productoras de metalo-enzimas se asocian a mayor tasa de mortalidad<sup>121</sup>.

### Mutaciones en las PBP y alteraciones de difusión a través de la membrana externa bacteriana

Puede reducirse la permeabilidad de la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas, al reducir estas unas proteínas transmembrana, las porinas (OprD, OprF, OprM) que la bacteria utiliza para el intercambio de nutrientes, por las que penetran los antibióticos, o aumentar la expresión de las proteínas de las bombas de extracción de componentes internos bacterianos que impide la acumulación de una cantidad suficiente del antibiótico en el lugar de acción. Este tipo de resistencia no es infrecuente que acaezca durante el tratamiento con carbapenémicos en cepas de *P. aeruginosa* en las que se asocia pérdida de la porina Opr D con la producción de  $\beta$ -lactamasa cromosómica AmpC (caso de imipenem). Meropenem mantiene mejor actividad sobre estas cepas que imipenem, ya que para perderla necesita mecanismos mixtos, independientemente de la producción de carbapenemasas, al menos dos mutaciones, pérdida de porina OprD / D2 y aumento de proteínas MexA-MexB-OprM (tabla 9)<sup>128-131</sup>.

### Evolución de la actividad a lo largo de los años

A pesar de los años de utilización clínica de los carbapenémicos en general y meropenem en particular, y los mecanismos de resistencia indicados y cepas involucradas en ellas, la tasa de resistencias a esta familia de antibióticos es muy baja, con excepción de cepas de *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Los

resultados del programa Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) describen muy bien esta situación. Este programa de vigilancia suministra la actividad de los carbapenémicos y otros antimicrobianos, con periodicidad anual, sobre bacterias grampositivas y gramnegativas patógenas de enfermos hospitalizados, de unas 120 instituciones, en 32 países, distribuidas geográficamente por todo el mundo en las cuales se usa el meropenem, con el fin principal de elegir el antibiótico más apropiado para la terapéutica empírica.

En un resumen de los 8 primeros años de este estudio, 1997-2004 se demostraba la potencia y efectividad de meropenem sobre los principales patógenos de importancia clínica, incluyendo los microorganismos productores de AmpC y BLEE y resistentes a fluorquinolonas y/o aminoglucósidos, sin que se detectase aumento de resistencias en los centros con gran consumo del fármaco<sup>132</sup>.

En esos años, el MYSTIC dedicó vigilancia especial a la detección de diferentes  $\beta$ -lactamasas, entre ellas las metalo- $\beta$ -lactamasas de enterobacterias y *P. aeruginosa*, ya que estas pueden comprometer la actividad de otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos. En el año 2006, en *E. coli* y *Klebsiella spp.* se detectó un 4,8% y un 5%, respectivamente, de cepas productoras de BLEE; 13 cepas de otras enterobacterias con enzimas AmpC (CMY-2 y FOX-5); y un 9,5% de *Klebsiella spp.*, localizada en algunos brotes, con clones relacionados con la enzima KPC (tipo serina)<sup>133</sup>.

Hasta el año 2007, en UCI pediátricas, frente a 1.300 gramnegativos aislados (187 *Escherichia coli*, 233 *E. cloacae*, 211 *K. pneumoniae*, 118 *K. oxytoca*, 50 *S. marcescens*, 137 *A. baumannii*, 253 *P. aeruginosa*, y 111 de otras especies bacteriana), meropenem, imipenem y ciprofloxacino, fueron los antibióticos más activos, 94,2%, 92,2% y 95,2%, respectivamente, con CMI<sub>90</sub> de meropenem de 0,06 mg/L para las *Enterobacteriaceae*, 1,0 mg/L para *A. baumannii* y 8,0 mg/L pa-

**Tabla 10** Resistencia de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* a diversos antibióticos en la Comunidad Valenciana, año 2008. Datos de la RedMIVA<sup>146</sup>

Antibiótico	<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
	No. cepas	Resistencia %	No. cepas	Resistencia %
Meropenem	6.448	7	984	50
Imipenem	9.425	11	1.252	52
Ceftazidima	11.733	8	2.054	68
Cefepima	9.341	6	1.239	44
Ampicilina/sulbactam	-	-	1.511	33
Piperacilina/tazobactam	11.248	6	1.796	76
Ciprofloxacino	11.757	21	2.052	85
Tobramicina	11.388	13	2.029	56
Amicacina	10.767	6	2.008	57
Colistina	9.542	0,1	1.698	2

ra *P. aeruginosa*, casi idénticas en los años 1997 y 2007. Solo se encontraron 2 cepas de *E. cloacae*, una de *E. amnigenus*, y otra de *P. aeruginosa* (productora de metalo- $\beta$ -lactamasa VIM4) resistentes a meropenem<sup>134</sup>.

El estudio del mismo programa MYSTIC en Europa en el año 2007 dio los siguientes resultados en cuanto a la tasa de actividad de diferentes antibióticos: sobre *Enterobacteriaceae*, meropenem 99,4%, imipenem 98,3%, tobramicina 92,0%, gentamicina 89,5%, ceftazidima 86,2%, piperacilina/tazobactam 85,5% y ciprofloxacino 84,2%; y frente a *Staphylococcus* SM imipenem 97,7%, meropenem 97,3%, piperacilina/tazobactam 96,2%, tobramicina 94,2%, gentamicina 92,0%, ciprofloxacino 84,0% y ceftazidima 39,8%. Se detectaron cepas multi-resistentes de *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa*<sup>135</sup>.

En España la actividad de los carbapenémicos sobre *P. aeruginosa* ha disminuido a lo largo de los años. En un estudio de vigilancia de una semana de duración llevado a cabo en el año 2003, de 1.250 aislados procedentes de 127 hospitales, un 18,9% fueron resistentes a imipenem (CMI  $\geq$  8 mg/L) y meropenem (CMI  $\geq$  8 mg/L), tasa mayor que la obtenida en un estudio multi-céntrico previo que fue del 14%. La mayor parte de las cepas procedían de enfermos con infección nosocomial e ingresados en UCI<sup>136</sup>. La mayor causa de la resistencia se debía a mutaciones inactivantes de la OprD, acompañadas o no de hiper-expresión de AmpC o MexAB-OprM. Carbapenemasas de la clase B (metalo- $\beta$ -lactamasas) sólo se detectaron en una cepa<sup>137</sup>.

Con respecto a *A. baumannii*, en un estudio para determinar la prevalencia de infecciones por este microorganismo en los hospitales españoles, de 1.168 aislados, un 34,5% fueron resistentes, con importante variación según las diferentes re-

giones y unidades hospitalarias y tipo de infección<sup>138</sup>. La incidencia de resistencia está ligada a brotes hospitalarios, sobre todo en las UCI, relacionada con el consumo de carbapenémicos, con diversos clones circulantes mayoritarios y ligada a diferentes mecanismos de resistencia co-existent<sup>139-145</sup>.

En la actualidad es más preocupante la resistencia de *A. baumannii*, a los carbapenémicos y la mayoría de los antibióticos, casi como único problema, que la de *P. aeruginosa*. En la Comunidad Valenciana, según datos de la RedMIVA<sup>146</sup>, un sistema centralizado de información de la Agencia Valenciana de Salud, que recoge los resultados de los servicios y unidades de microbiología clínica, los analiza y difunde la información a los profesionales sanitarios, durante el año 2008, de 6.448 aislados de *P. aeruginosa*, sólo un 7% fueron resistentes a meropenem, pero de 980 aislados de *A. baumannii*, de origen hospitalario, la mitad fueron resistentes (tabla 10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown AG, Corbett DF, Eglinton AJ, Howart TT. Structures of olivanic acid derivatives MM22380, MM22381, MM22382 and MM22383 four new antibiotics isolated from *Streptomyces olivaceus*. *J Antibiot* 1979; 32: 961-963.
2. Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 1-7.
3. Alberts-Schonberg, Arison BH, Hensen OD, Hirschfield J, Hoogstein K, Kaczka EA, Rhodes RE, et al. Structure and absolute configuration of thienamycin. *J Am Chem Soc* 1978; 100: 6491-6499.
4. Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, Currie SA, Jackson M, Sta-

- pley EO, et al. Thienamycin, a new  $\beta$ -lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot* 1979; 32: 1-12.
5. Leanza WJ, Wildonger KJ, Miller TW, Christensen BG. N-acetimidoyl and N-formimidoylthienamycin derivatives: Antipseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Med Chem* 1979; 22: 1435-1436.
  6. Barry AL, Jones RN, Thornberry C, Ayers LW, Kundargi R. Imipenem (N-formimidoyl thienamycin): in vitro antimicrobial activity on  $\beta$ -lactamase stability. *Diag Microbiol Infect Dis* 1985; 3:93-104.
  7. Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J. Thienamycin: development of imipenem-cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl. D): 1-35.
  8. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, Macdonald JS. Carbapenems: a new class of  $\beta$ -lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78 (Supl 6A): 3-21.
  9. Kropp H, Gerckens L, Sundelof JG, Kahan FM. Antibacterial activity of imipenem; the first thienamycin antibiotic. *Rev Infect Dis* 1985; 7 (Suppl. 3): 389-410.
  10. Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa, N Kato M. SM-7338 a new carbapenem antibiotic: structure-activity relations and physicochemical properties. ASM. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York 1987. Abstract 752.
  11. Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kehzuki T, et al. Stability of meropenem and effect of 1- $\beta$ -methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1.577-1.579.
  12. Franceschi G, Perrone E, Alpegiani M, Bedeschi A, Battistini C, Zarini F, Bruna C D. Synthesis and antimicrobial spectrum of FCE 22101 and its orally available ester FCE 22891. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23(Suppl. C):1-6.
  13. Vinçon G, Albin H, Battaglia R, Mignon A, Strolin-Benedett M. Rapid hydrolysis in vivo in man of FCE22891, the orally absorbed ester of FCE 22101. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25, 486-488.
  14. Inoue E, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of SY5555, a new oral penem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1974-1979.
  15. Woodcock JM, Andrews JM, Brenwald NP, Ashby JP, Wise R. The in vitro activity of faropenem, a novel penem. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 35-43.
  16. Schurek KN, Wiebe R, Karlowsky JA, Rubistein E, Hoban DJ, Zhanel GG. Faropenem: review of a new oral carbapenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:185-198.
  17. Di Modugno E, Erbeti I, Ferrari I, Galassi G, Hammond SM, Xerri L. In vitro activity of the tribactam GV104326 against gram-positive, gram-negative, and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2362-2368.
  18. Di Modugno E, Broggio R, Erbeti I, Lowther J. In vitro and in vivo antibacterial activities of GV129606, a new broad-spectrum trimem. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2742-2748.
  19. Catchpole CR, Wise R, Thornber D, Andrews JM. In vitro activity of L-627, a new carbapem. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1928-1934.
  20. Goa KL, Noble S. Panipenem/betamipron. *Drugs* 2003; 63: 913-925.
  21. Clarke AM, Zemcov SJ. Comparative in vitro activity of biapenem, a new carbapenem antibiotic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 377-384.
  22. Aldridge KE, Morice N, Schiro DD. In vitro activity of biapenem (L-627), a new carbapenem, against anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 889-893.
  23. Alonso R, Fdez-Aranguiz A, Colom K, Morla A, Suinaga E, Umbaran A, Cisterna R. In vitro activity of biapenem against  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 820-822.
  24. Gill CJ, Jackson JJ, Gerckens LS, Pelak BA, Thompson RT, Sundelof JG, et al. In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-826 (L-749,345). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1996-2001.
  25. Kohler J, Dorso KL, Young K, Hammond GG, Rosen H, Kropp H, Silve LL. In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum  $\beta$ -lactamase- and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1170-1176.
  26. Mori M, Hikida, M, Nishihara T, T. Nasu T, Mitsuhashi S. Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 1034-1036.
  27. Tsuji M, Ishii Y, Ohno, A. In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 94-99.
  28. Kawamoto I, Shimojo Y, Kanno O, Kojima K, Ishikawa K, Matsuyama E, et al. Synthesis and structure-activity relationships of novel parenteral carbapenems, CS-023 (R-115685) and related compounds containing an amidine moiety. *J Antibiot (Tokyo)* 2003; 56: 565-579.
  29. Koga, T, Abe T, Inoue H, Takenouchi T, Kitayama A, Yoshida T, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of CS-023 (R04908463), a novel parenteral carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3239-3250.
  30. Thomson KS, Moland ES. CS-023 (R-115685), a novel carbapenem with enhanced in vitro activity against oxacillin-resistant staphylococci and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 557-562.
  31. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* 2009; 16: 564-575.
  32. Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M. Fukasawa M, et al. SM-7338, a new carbapenem antibiotic: renal dehydropeptidase-I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC. New York 1987. Abst. 758.
  33. Edwards JR, Turner PJ, Wannop C, Withnell EW, Grindey AJ, Nairn K. In vitro antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 215-222.
  34. Fish DN, Singletary TJ. Meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 664-669.
  35. Nikaido HD, Vaara M. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiol Rev* 1985; 49: 1-32.
  36. Spratt BG. Penicillin-binding proteins and future of  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Gen Microbiol* 1983; 29: 1247-1260.
  37. Mottl H, Terpstra P, Keck W: Penicillin-binding protein 4 of *Es-*



- cherichia coli shows a novel type of primary structure among penicillin-interacting proteins. *FEMS Microbiol Lett* 1991; 62: 213-220.
38. Korat B, Mottl H, Keck W: Penicillin-binding protein 4 of *Escherichia coli*: molecular cloning of the *dacB* gene, controlled over-expression, and alterations in murein composition. *Mol Microbiol* 1991; 5: 675-684.
  39. Spratt BG, Jobanputra V, Zimmermann W. Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 406-409.
  40. Cornaglia G, Guan L, Fontana R y Satta G. Activities of meropenem and imipenem against *Escherichia coli* K-12, and correlation with their ability to penetrate the periplasmic space. Abstracts of meropenem poster presentations. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Athens, May 24-29, 1992.
  41. Trias J, Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penem through outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 52-57.
  42. Kitsiz MD, Acar JF, Gutmann L. Antibacterial activity of meropenem against Gram-negative bacteria with permeability defect and against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 125-132.
  43. Nikaido H, Rosenber EY, Foulds J. Porin channels in *Escherichia coli*: studies with  $\beta$ -lactams in intact cell. *J Bacteriol* 1983; 153: 232-240.
  44. Chanal C, Sirot D, Chanal M, Cluzel M, Sirot J, Cluzel R. Comparative in-vitro activity of meropenem against clinical isolated including Enterobacteriaceae with expanded-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 133-141.
  45. Livermore DM. Carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 609-613.
  46. Yang Y, Livermore DM. Interactions of meropenem with class 1 chromosomal  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 133-141.
  47. Sanders CC, Sanders WE, Thomson KS, Iaconis JP. Meropenem: activity against gram-negative bacteria and interactions with  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 187-196.
  48. Inderlied CB, Lancero MG, Young LS. Bacteriostatic and bactericidal in-vitro activity of meropenem against clinical isolates, including *Mycobacterium avium* complex. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 85-99.
  49. Yourassowsky E, Van der Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F, Glupezynski Y. Bactericidal activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 169-174.
  50. Gobernado M, Cantón E. Influencia del pH y del tamaño del inóculo en la actividad in vitro del meropenem. *Rev Esp Quimioterap* 1993; 6 (Supl 2): 7-10.
  51. Kayse FH, Morenzoni G, Strässle A, Hadorn K. Activity of meropenem against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 101-112.
  52. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Four edition. Approved Standard. NCCLS Document M7-A4. Pennsylvania 1997.
  53. Pitkin DH, Sheikh W, Nadler H. Development of a meropenem susceptibility disc: drug content, preliminary interpretive and quality control criteria and potency bioassay. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 251-258.
  54. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-7th ed. CLSI Document M7-A7. CLSI, Wayne, PA 19087, 2006.
  55. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard-9th ed. CLSI Document M2-A9. CLSI, Wayne, PA 19087, 2006.
  56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI Document M100-S17. CLSI, Wayne, PA 19087, 2007.
  - 56b. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard-7th ed. CLSI Document M11-A7. CLSI, Wayne, PA 19087, 2006.
  57. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. Document M100-S19. CLSI, Wayne, PA 19087, 2009.
  58. Tanaka K, Mikamo H, Nakao K, Ichiishi T, Goto T, Yamagishi Y, et al. In vitro activity of tomopenem (CS-023/RO4908463) against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 319-322.
  59. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 1-17.
  60. García-Rodríguez JA. Meropenem: perspectiva microbiológica. *Enfer Infec Microbiol Clin* 1997; 15: 2-7.
  61. Zaoutis T, Steele Moore L, Klein JD. In vitro activity of meropenem against group C and group G streptococci including vancomycin-tolerant isolates. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Toronto. Abstr: 166.
  62. Martín R. Actividad de meropenem y otros antimicrobianos frente a estafilococos y estreptococos. *Rev Esp Quimioter* 1993; 6 (Supl 2): 17-19.
  63. Bauernfeind A, Jungwirth R, Schweighart S. In-vitro activity of meropenem, imipenem, the penem HRE 644 and ceftazidime against clinical isolates from West Germany. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 73-84.
  64. Neu HC. Why carbapenems? *Current Opinion Infect Dis* 1994; 7 (Suppl. 1): 3-10.
  65. Schito GC, Chezzi C, Ravizzola G, Leone F, Molinari G, Menozzi MG, et al. In vitro activity of meropenem against clinical isolates in a multicenter study in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 57-72.
  66. King A, Boothman C, Phillips I. Comparative in vitro activity of meropenem on clinical isolates from the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 31-45.
  67. Soriano F, Zapardiel J, López JC, Fernández-Roblas R. Actividad in vitro de meropenem y otros antimicrobianos frente a patógenos grampositivos problemáticos. *Rev Esp Quimioterap* 1993; 6 (Supl 2): 27-29.
  68. Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE, Blanchard JS.



- Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2009; 323: 1215-1218.
69. Yazawa K, Mikami Y, Ohashi S, Miyaji M, Ichihara Y, Nishimura C. In-vitro activity of new carbapenem antibiotics: comparative studies with meropenem, L-627 and imipenem against pathogenic *Nocardia* spp. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 169-172.
  70. Powell M, Seetulsingh P, Williams JD. In-vitro susceptibility of *Haemophilus influenzae* to meropenem compared with imipenem, five other  $\beta$ -lactams, chloramphenicol and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 175-181.
  71. Slaney L, Chubb H, Mohamed Z, Ronal A. In-vitro activity of meropenem against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus ducreyi* from Canada and Kenya. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 183-186.
  72. Yeo SF, Livermore DM. Comparative in vitro activity of biapenem and other carbapenems against *Haemophilus influenzae* isolates with known resistance mechanisms to ampicillin. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 861-866.
  73. Perea EJ, García Iglesias M, Clavijo MJ. Actividad comparada de meropenem frente a *Haemophilus influenzae*. *Rev Esp Quimioterap* 1993; 6 (Supl 2): 31-33.
  74. Jones RN. Review of the in vitro spectrum of activity of imipenem. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl. 6A): 22-32.
  75. Abadi FJR, Yakubu DE, Pennington TH. In vitro activities of meropenem and other antimicrobial agents against British meningococcal isolates. *Chemotherapy* 1999; 45: 253-257.
  76. Martínez-Beltrán J, Calderón C, Sierra MP, Álvarez M, Cantón R. Actividad in vitro de los carbapenémicos frente a Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* hiperproductoras de betalactamasas cromosómicas del grupo 1. *Enfer Infec Microbiol Clin* 1997; 15: 20-26.
  77. García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Muñoz Bellido JL, García Sánchez E, García García MI. In vitro activity of meropenem, a new carbapenem, against imipenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*. *J Chemother* 1991; 3: 143-146.
  78. Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE, Downes J, Summanen P, Talan DA, Finegold SM. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis-revisited. *Ann Surg* 1990; 211: 165-171.
  79. Nord CE, Lindmark A, Persson I. Susceptibility of anaerobic bacteria to meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 113-117.
  80. Peláez T, Bouza E. Actividad antianaeróbica de los carbapenémicos. *Enfer Infec Microbiol Clin* 1997; 15: 8-13.
  81. Sheikb W, Pitkin DH, Nadler H. Antibacterial activity of meropenem and selected comparative agents against anaerobic bacteria at seven North America centers. *Clin Infect Dis* 1993; 16: S361-S366.
  82. Watt B, Naden M. The growth-inhibitory properties of meropenem against anaerobes of clinical importance. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 119-124.
  83. Aldridge KE. Ertapenem (MK-0826), a new carbapenem: comparative in vitro activity against clinically significant anaerobes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44:181-186.
  84. Goldstein EJ, Citron CDM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell L, Fernandez H. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 469 less frequently identified anaerobes isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1136-1140.
  85. Murray PR, Niles AC. In vitro activity of meropenem (SM- 7338), imipenem and five other antibiotics against anaerobic clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13: 57-61.
  86. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101.
  87. Barker J. Comparación de las actividades in vitro de de eritromicina, rifampicina y carbapenemes frente a *Legionella*. *Rev Esp Quimioterap* 1993; 6 (Supl 2): 35-39.
  88. Hassan IJ, Stark RM, Greenman J, Millar MR. Activities of  $\beta$ -lactams and macrolides against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 June; 43(6): 1387-1392.
  89. Jones RN, Aldridge KE, Allen SD, Barry AL, Fusch PC, Gerlach EH, et al. Multicenter in vitro evaluation of Sm 7338, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 562-565.
  90. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-1867.
  91. Jones RN, Barry AL, Tbornsberry C. In-vitro studies of meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 9-29.
  92. Neu HC, Novelli A, Chin NX. In vitro activity and betalactamase stability of a new carbapenem, SM-7338. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1.009-1.018.
  93. Clarke AM, Zemkov SJ. In vitro activity of meropenem against clinical isolates obtained in Canada. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 47-55.
  94. Greenhalgh JM, Edwards RJ. A comparative study of the in vitro activity of meropenem and representatives of the major classes of broad-spectrum antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 (Suppl. 4): S20-S31.
  95. Pfaller MA, Jones RN. A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 157-163.
  96. Edwards JR, Turner PJ. Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scand J Infect Dis* 1995; Supl 96: 5-10.
  97. Norrby SR, Faulkner KL, Newell PA. Differentiating meropenem and imipenem/cilastatin. *Infet Dis Clin Prac* 1997; 6: 291-303.
  98. Büscher K, Cullman W, Dick W, Opferkuch W. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* resulting from diminished expression of outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 703-708.
  99. Gotoh N, Nishio T. Decreases of the susceptibility to low molecular weight  $\beta$ -lactam antibiotics in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants; role of outer membrane protein D2 in their diffusion. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 91-98.
  100. García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Trujillano I, Sánchez de San Lorenzo A. Meropenem: In vitro activity and kinetics of ac-

- tivity against organisms of the *Bacteroides fragilis* group. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 599-606.
101. Baquero F, Culebras E, Patrón C, Medrano JC, Pérez Díaz JC, Vicente JM. Postantibiotic effect of imipenem on Gram-positive and Gram-negative microorganism. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Supl E) 47-51.
  102. Debbia EA, Milinari G, Pesce A, Schito GC. Antibacterial activity of meropenem, alone and in combination with other drugs, and post-antibiotic effect. Abstracts of meropenem poster presentations. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Athens, May 24-29, 1992.
  103. Pitkin DH, Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 225-231.
  104. Zhang LC, Mattie H. Efecto antiestafilocócico y postantibióico in vitro de meropenem y cloxacilina. *Rev Esp Quimioterap* 1993; 6 (Supl 2): 21-25.
  105. Nadler H L, Pitkin D H y Sheikh W. The postantibiotic effect of meropenem and imipenem on selected bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (suppl. A): 225-231.
  106. MacKenzie FM, Gould IM, Chapman DG, Jason D. Postantibiotic effect of meropenem on members of the family enterobacteriaceae determined by five methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2583-2589.
  107. Ferrara A, Grassi G, Grassi FA, Piccioni PD, Gialdroni Grassi G. Bactericidal activity of meropenem and interactions with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Supl A): 239-250.
  108. Sumita Y, Mitsuhashi S. In vitro synergistic activity between meropenem and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 77-84.
  109. Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Yamada Y, Itoh M, Kanazawa K, et al. Combined effects of meropenem and aminoglycosides on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *J Antimicrob Chmother* 2000; 46: 901-904.
  110. Ermertcan S, Hogör M, Tünger Ö, Coar G. Investigation of synergism of meropenem and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* strains isolated from Intensive Care Unit infections. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 818-821.
  111. Erdem I, Kucukercan M, Ceran N. In vitro activity of combination therapy with cefepime, piperacillin-tazobactam, or meropenem with ciprofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Chemotherapy* 2003; 49: 294-297.
  112. Kiffer C, Sampaio J, Sinto S, Oplustil C, Koga P, Arruda A, et al. In vitro synergy test of meropenem and sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Diag Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 317-322.
  113. Pankuch GA, Lin G, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 333-336.
  114. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, Yan JJ, WU JJ, Lu CL, Chuang YZ. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 393-395.
  115. Pankey G, Ashcraft D. The detection of synergy between meropenem and polymyxin B against meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* using Etest® and time-kill assay. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 228-232.
  116. Wise R, Ashby JP, Andrews JM. The antibacterial activity of meropenem in combination with gentamicin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 (Suppl. A): 233-238.
  117. Kropec A, Lemmen S, Wursthorn M, Daschner FD. Combination effect of meropenem with aminoglycosides and teicoplanin on *Pseudomonas aeruginosa* and enterococci. *Infection* 1994; 22: 306-308.
  118. Livingstone D, Gill M J, Wise R. Mechanisms of resistance to the carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 1-5.
  119. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1430.
  120. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995; 39: 1211-1233.
  121. Zavascki AP, Barth AL, Fernández JF, Moro AL, Goncalves AL, Goldano LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo-beta-lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10: 114-120.
  122. Pagani L, Colinson C, Migliavacca R, Labonia M, Docquier JD, Nucleo E, et al. Nosocomial outbreak by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-13 metallo- $\beta$ -lactamase. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3824-3828.
  123. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 557-561.
  124. Lolans K, Queenan AM, Bush K, Sahud A, Quinn JP. First nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* producing an integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase (VIM-2) in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; 49: 3538-3540.
  125. He'ritier C, Dubouix A, Poirel L, Marty N, Nordmann P. A nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the carbapenem-hydrolysing oxacillinase OXA-58. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55: 115-118.
  126. Lagatolla C, Edalucci E, Dolzani L, Riccio ML, De Luca F, Medessi E, et al. Molecular evolution of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a nosocomial setting of high-level endemicity. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2348-2353.
  127. Juan C, Beceiro A, Gutiérrez O, Alberti S, Garau M, Pérez JL, et al. Characterization of the new metallo- $\beta$ -lactamase VIM-13 and its integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3589-3596.
  128. Pagani L, Landini P, Luzzaro F, Debiaggi M, Romero E. The emergence of cross resistance to imipenem and other  $\beta$ -lactam antibiotics in *P. aeruginosa* during therapy. *Microbiologica* 1990; 13: 43-53.

129. Livermore DM. Of *Pseudomonas aeruginosa*, porins pumps and carbapenems. *J Antimicrob Agents Chemother* 2001; 47: 247-250.
130. Llanes C, Hocquet D, Vogne C, Benali-Baitich D, Neuwirth C, Ple-siat P. Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1797-1802.
131. Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1633-1641.
132. Jones RN, Mendes C, Turner PJ, Masterton R. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004. *Diag Microbiol Infect Dis* 2004; 53: 247-256.
133. Rhomberg P, Deshpande LM, Kirby J, Jones R. Activity of meropenem as serine carbapenemases evolve in US Medical Centers: monitoring report from the MYSTIC Program (2006). *Diag Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 425-432.
134. Patzer JA, Dzierzanowska D, Pawinska A, Turner PJ. Meropenem,  $\beta$ -lactam with the highest activity against Gram-negative isolates from the intensive care unit - Part of the MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) Programme, 1997-2007. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 19-22 April 2008. Abstract P666.
135. Turner P. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 217-222.
136. Sánchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García-Martínez J, Bouza E, and the Spanish Group for the study of *Pseudomonas aeruginosa*. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second national study (2003). *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 222-229.
137. Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, Pérez JL, Oliver A. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4329-4335.
138. Asensio A, Cantón R, Vaque J, Calbo-Torrecillas F, Herruzo R, Arribas JL, Sáenz M. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 199-204.
139. Corbella X, Montero A, Pujol M et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4086-4095.
140. Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 565-574.
141. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 267-271.
142. Ribera A, Vila J, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Pascual A, Beceiro A. Type 1 integrons in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* isolates collected at Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 364-365.
143. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 874-879.
144. Oteo J, García-Estébanez C, Migueláñez S, Campos J, Martí S, Vila J, et al. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa. Genotypic diversity of imipenem resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. *J Infect* 2007; 55: 260-266.
145. Peña C, Suárez C, Tubau F, Gutiérrez O, Domínguez A, Oliver A, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* producing the metallo- $\beta$ -lactamase VIM-2 in a Spanish hospital: clinical and epidemiological implications. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1026-1029.
146. Muñoz I, Vanaclocha H, Martín-Sierra M, González F. Red de Vigilancia Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 77-81.