

Meropenem, experiencia en infección intraabdominal

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital General de Granollers
Av/ Francesc Ribas S/N
08402 Granollers
Barcelona

INTRODUCCIÓN

Estudios realizados a finales de la década de los años 90, documentaron que la peritonitis fue la causa del 7% de las laparotomías realizadas en el servicio de cirugía general, observándose que el 17% de los pacientes eran mayores de 80 años¹.

A pesar de la mejora del conocimiento de la fisiopatología y del tratamiento de la infección grave², todavía un porcentaje relevante de pacientes con infección intraabdominal (IIA) desarrollan sepsis grave y precisan el ingreso en la UCI. Así, se ha observado que la peritonitis es la causa de ingreso en la UCI quirúrgica en el 78% de los casos de la IIA grave, de la cuales el 23% son de origen nosocomial. Además, la IIA es el origen de casi el 30% de los casos de shock séptico de los pacientes ingresados en la UCI³. En este contexto, la mortalidad es del 10 al 23%^{4,5}, sobre todo en los pacientes de más edad, con mayor comorbilidad y aquellos diagnosticados en las fases más avanzadas de la infección. Otros factores asociados a una mayor gravedad son el foco colónico y biliopancreático (mortalidad del 45 y 50%, respectivamente)¹⁻³ junto a las perforaciones gastrointestinales y dehiscencias de suturas intestinales^{3,4}.

A principios de los 90 se inició la consolidación de los nuevos antibióticos que mejoraron el pronóstico de los pacientes con IIA. Así, la asociación de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas como tazobactam, permitió recuperar el espectro de las ureidopenicilinas para el tratamiento de la infección mixta en el paciente grave. Sin embargo, el uso continuado de los β -lactámicos de amplio espectro ha favorecido el desarrollo de resistencias, dificultando la correcta adecuación del tratamiento antibiótico empírico y comprometiendo en la actualidad el pronóstico de los pacientes. En este sentido, se ha observado en pacientes con IIA de origen comunitario una tasa de fracaso terapéutico del 35%, de lo cuales el 2,7% requirieron un nuevo control de foco y el 27,3% un rescate del tratamiento antibiótico⁶.

Una de las causas del fracaso del tratamiento de la IIA es la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico, entre las que destaca el incremento de enterobacterias productoras de β -lactamasas AmpC y de espectro extendido (BLEE) que se hacen resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, amoxicilina-clavulánico, aztreonam y piperacilina-tazobactam. Ante pacientes con IIA con riesgo de ser producida por enterobacterias productoras de BLEE, los carbapenémicos están entre los antibióticos de primera elección por su eficacia en el tratamiento de la flora mixta con participación de enterobacterias resistentes a los β -lactámicos de amplio espectro.

El presente documento revisa el papel de los carbapenémicos, más específicamente meropenem, en el tratamiento antibiótico empírico de la IIA, haciendo énfasis en su correcta utilización, las principales indicaciones y las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (FC/FD) para optimizar la dosificación y evitar las resistencias bacterianas.

FACTORES RELEVANTES EN LA ADECUACION DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO DE LA IIA

a) Microbiología causante de la IIA

En la IIA de origen comunitario predominan los bacilos gramnegativos (BGN), con *Escherichia coli* (25-30%) a la cabeza seguido a mucha más distancia de *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* (3-6%). Los anaerobios, fundamentalmente *Bacteroides* del grupo *fragilis*, ocupan un lugar destacado en frecuencia de los cultivos microbiológicos (8,6-14,3%)⁷⁻⁹. Los cocos grampositivos también son relevantes en la IIA, destacando los *Streptococcus* spp. (16%), *Staphylococcus* spp. (5,2%) y en último lugar los *Enterococcus* spp. (4,7%), particularmente *Enterococcus faecalis*.

En la IIA de inicio nosocomial, principalmente peritonitis y abscesos postoperatorios, *E. coli* sigue siendo la enterobacteria más frecuentemente implicada (22%)¹⁰ junto a *Enterobacter* spp. (12%)¹¹. La frecuencia de aislamiento de *B. fragilis* (5,5%) es menor que en la IIA comunitaria y la presencia de *Enterococcus* spp. es más elevada (17%)^{10,11}, sobre todo a expensas de *Enterococcus faecium*. La prevalencia de BGN no fermentadores (*P. aeruginosa*) es muy discretamente superior a la IIA

Correspondencia:
Xabier Guirao
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital General de Granollers
Av/Francesc Ribas S/N
08402 Granollers
Barcelona

Correo electrónico:
xguirao@gmail.com

comunitaria, sin embargo presenta un patrón de resistencias mayor¹²⁻¹⁴.

b) Causas de fracaso terapéutico en el tratamiento antibiótico empírico de la IIA

Entre los factores pronósticos más importantes del tratamiento de la infección grave destacan la adecuación^{7, 15-18} y la precocidad¹⁹ del tratamiento antibiótico. Estudios retrospectivos han demostrado que la ventana terapéutica (espacio de tiempo en el que el tratamiento antibiótico podría ser efectivo para contener la IIA antes de que la progresión local y sistémica de la infección condicione la biodisponibilidad del antibiótico y el éxito terapéutico) en la IIA puede ser limitada. Se ha observado una mejor evolución en aquellos pacientes en los que el tratamiento empírico fue activo frente a los patógenos que crecieron en las muestras de la intervención índice. La inadecuación del tratamiento antibiótico empírico en la IIA se da en el 13-16% de los casos^{20, 21}, apreciándose una tasa de fracaso terapéutico por resistencia del 11% en la IIA de la comunidad y de alrededor del 30% en las IIA de origen nosocomial²².

Es posible que en circunstancias favorables con un adecuado control del foco inicial, la persistencia de la IIA debida a fracaso del tratamiento antibiótico empírico inicial pueda ser resuelta si el cambio de antimicrobiano se realiza de forma precoz, basándose en el contexto epidemiológico del paciente, los resultados de la tinción de Gram y la presunción de las principales causas de infección (rescate del tratamiento antibiótico).

La mayoría de recomendaciones o guías de tratamiento de la IIA están de acuerdo en la necesidad de tratamiento con antibióticos de amplio espectro si hay riesgo de fracaso terapéutico, como son los pacientes con infección grave, los previamente tratados con antibióticos²³ y aquellos con comorbilidad importante²⁴. Si bien en las pautas anteriores al empleo de los β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas (combinaciones de cefalosporinas de 3ª generación y metronidazol) el fracaso terapéutico se asociaba a infecciones por *E. faecalis*²⁵ o *Pseudomonas* spp., en la actualidad las causas de persistencia o recidiva de la IIA radican en las infecciones por bacterias gramnegativas resistentes por producción de β -lactamasas AmpC y de espectro extendido (BLEE).

Las BLEE derivan de las progresivas mutaciones de los genes TEM y SHV y afectan a patógenos "core" de la IIA como *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Son resistentes indefectiblemente a aztreonam, cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico y en grado variable a piperacilina-tazobactam (suficiente, sin embargo, para inhabilitar esta combinación para el tratamiento antibiótico empírico de la IIA)²⁶. Los aminoglucósidos (amikacina), los carbapenémicos (ertapenem, imipenem y meropenem) y tigeciclina son los únicos antibióticos uniformemente activos contra las enterobacterias productoras de BLEE.

Si hasta hace poco tiempo, las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE se observaban en pacientes con in-

fecciones nosocomiales producidas por *Klebsiella* spp. productoras de β -lactamasas del tipo SHV y TEM, en la actualidad se está documentando un incremento de infecciones de origen comunitario (sobretudo en países del sur y del este de Europa) producidas por *E. coli* con expresión de β -lactamasas del tipo CTX-M²⁷⁻²⁹. El arsenal terapéutico que se dispone en la actualidad para el tratamiento empírico de las infecciones graves por enterobacterias productoras de BLEE es limitado, pero además existen datos sobre la aparición de carbapenemasas que pueden comprometer la utilidad de los carbapenémicos en el futuro^{30, 31}. *Enterococcus* spp. resistente a los β -lactámicos y/o la infección fúngica también pueden ser causa de inadecuación del tratamiento antibiótico empírico en pacientes específicos.

NUEVAS PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO EN LA IIA

El recientemente consenso publicado sobre el tratamiento antibiótico empírico de la IIA²⁴ refleja algunos de los aspectos anteriormente citados. Primero quiere poner de manifiesto la necesidad de integrar en el *continuum* asistencial a todos los agentes que participan en el tratamiento de los pacientes con IIA grave. Es necesario una fluida comunicación con los expertos en farmacología y microbiología para evaluar de forma conjunta la eficacia de los nuevos antibióticos y los aspectos más relevantes de la identificación y resistencia bacteriana de la IIA. Además, dada la importancia de la reanimación protocolizada del paciente con infección grave³² es preciso coordinar los esfuerzos y protocolos con los servicios de anestesia y cuidados intensivos para optimizar el tratamiento perioperatorio del paciente con IIA.

Segundo, las recomendaciones hacen énfasis en la identificación rápida de la gravedad del paciente mediante el empleo de diferentes parámetros y escalas que pueden identificar al paciente de riesgo, priorizando los valores que pueden aplicarse fácilmente en el primer escalón asistencial (SIRS)^a y niveles de lactato sérico). Además, dado el carácter rápidamente evolutivo de la infección y con el fin de detectar de forma sensible a los pacientes de riesgo, se han considerado pacientes afectados de sepsis grave a aquellos que presentan cuatro criterios de SIRS sin hipotensión o cualquier otro fallo orgánico. Con el mismo fin, la determinación del lactato sérico puede identificar los pacientes con infección grave antes de las manifestaciones hemodinámicas del shock³³. El documento de consenso considera también la IIA nosocomial o post-operatoria como infección grave. La repercusión del traumatismo quirúrgico sobre la modulación de la respuesta inmuno-inflamatoria está fuera de toda duda³⁴, y puede ser la responsable tanto del retardo diagnóstico de la IIA como de la infección por patógenos de "segunda línea" resistentes al tratamiento antibiótico convencional.

Tercero, el documento evalúa las causas de fracaso terapéutico en relación al tratamiento antibiótico, haciendo énfasis no sólo en el déficit de espectro antimicrobiano (fundamentalmente por el

^aCriterios de SIRS si presentan 2 o más de los siguientes parámetros: Tª central >38°C o <36°C, frecuencia cardíaca >90 x min, frecuencia respiratoria > 20 x min ó Pco2 <32 mmHg., recuento celular >12.000 o < 4.000/ml ó > 10% de bandas.

incremento de enterobacterias productoras de β -lactamasas) sino también alertando de la importancia del inicio precoz del tratamiento, de la correcta dosificación y de la necesidad de la valoración de los parámetros FC/FD que pueden mejorar la eficacia del tratamiento antibiótico. En este sentido, el retardo del tratamiento antibiótico puede ser ominoso en infecciones altamente bacteriémicas como la infección intraabdominal de origen biliar.

Y cuarto, dada la dificultad para el desarrollo de nuevos antibióticos en un entorno de incremento de las resistencias bacterianas³⁵, las recomendaciones contemplan como valores añadidos en el contexto de una asistencia sostenible los conceptos de duración, el tratamiento selectivo en función de los factores de riesgo del paciente y el rescate terapéutico. Este consenso quiere consolidar la cultura entre los cirujanos de que el mejor tratamiento no es el que más dura, sino el más efectivo en el menor tiempo posible. Es preciso insistir que, a los efectos secundarios de los antibióticos (sensibilización y diarrea, principalmente), hay que añadir el enmascaramiento de la persistencia o recidiva de la IIA por déficit de control del foco y, como consecuencia, la aparición de resistencias bacterianas a lo largo del tratamiento.

INDICACIONES DE LOS CARBAPENÉMICOS EN EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE LA IIA

La familia de los carbapenémicos derivan de la tienamici-na. En la actualidad existen comercializados cuatro compuestos útiles en el tratamiento de la IIA como son imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem. La especial configuración en C6 (cadena lateral en posición *trans*) confiere a los carbapenémicos, a diferencia de las penicilinas y las cefalosporinas, una gran estabilidad frente a las β -lactamasas. Imipenem, meropenem y doripenem, son antibióticos de amplio espectro y cubren con creces los patógenos implicados en las infecciones por flora mixta: *Staphylococcus* y *Enterococcus* (excepto *Staphylococcus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium*), las enterobacterias, *P. aeruginosa* y los anaerobios. No obstante, existen algunas diferencias entre ellos: imipenem es más activo que meropenem sobre *E. faecalis* y meropenem y doripenem también tienen mayor actividad que imipenem frente a *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 1).

La utilidad de los carbapenémicos en el tratamiento antibiótico de la IIA ha sido ampliamente contrastada en estudios randomizados, observándose una mayor diferencia en los estudios más antiguos, seguramente debido a que los antibióticos comparadores ofrecían un espectro más limitado (clindamicina más un aminoglucósido, por ejemplo³⁶).

En la actualidad, se recomienda el uso de carbapenémicos en la IIA grave^b de origen comunitario y posoperatoria con factores de riesgo de mala evolución^c.²⁴ En estas situaciones, el

tratamiento antibiótico debe ser activo frente a los patógenos principales (*E. coli*, cocos gram-positivos y bacterias anaerobias), *E. faecalis* y las enterobacterias productoras de β -lactamasas del tipo AmpC o BLEE. En los casos de shock séptico o si el paciente presenta factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa*^d, (sobre todo si se utiliza imipenem) puede asociarse al carbapenémico, un antibiótico anti-pseudomónico específico como amikacina.

PAPEL DE MEROPENEM EN EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE LA IIA

a) Características farmacológicas de meropenem

Meropenem es un carbapenem que, a diferencia de imipenem, es estable frente la dihidropeptidasa renal y no precisa de la cilastatina para mantener la vida media plasmática. Desde el punto de vista FC/FD meropenem tiene un efecto bactericida tiempo dependiente (%T>CMI) y además, su eficacia es independiente del inóculo bacteriano³⁷.

El volumen de distribución de meropenem en pacientes con IIA de gravedad moderada es de 0,38 ml/kg³⁸. La dosificación de meropenem empleada en la mayoría estudios comparativos en pacientes adultos con IIA de distinta gravedad ha sido de 1g/8h iv^{9, 39-47}. No obstante, en estudios de pacientes con shock séptico debido a IIA, se ha observado una concentración peritoneal de meropenem sub-óptima (AUC/CMI^e peritoneal), por lo que en estos casos se recomienda 1g/6h iv⁴⁸. Sin embargo, en pacientes con IIA leve-moderada, una dosis de 500mg/8h puede ser suficiente^{39, 49}. La tolerabilidad de meropenem es muy satisfactoria observándose, a diferencia de los aminoglucósidos, la preservación de la función renal⁴³ sin la potencial toxicidad neurológica de imipenem. Sin embargo, en un trabajo donde se analizaron 26 estudios en los que se emplearon carbapenémicos con exclusión de los pacientes con alteración del SNC, no se observaron diferencias en relación a la tasa de convulsiones (imipenem 0,4%)⁵⁰. Así pues, meropenem es una buena alternativa en aquellos pacientes con antecedentes o factores de riesgo neurológicos que precisen monoterapia en el tratamiento de la IIA.

b) Susceptibilidad y resistencias de meropenem

Meropenem es un carbapenem de amplio espectro activo frente a cocos grampositivos, enterobacterias (incluyendo las productoras de BLEE), *P. aeruginosa* y mantiene una actividad frente a los anaerobios superponible a imipenem. En comparación a imipenem, meropenem tiene una mayor actividad frente a *P. aeruginosa*, que puede ser debido, en parte, a una mayor afinidad por las PBP-3, induciendo cambios en la morfología de la bacteria a concentraciones de antibiótico por debajo de la CMI^{51, 52}. De aquí que una parte importante de ce-

^bPresencia de 4 parámetros de SIRS (T^o > 38°C, frecuencia cardíaca > 90 x min, frecuencia respiratoria > 20 r x min, leucocitos > 12.000/ ml o > 10 bandas) o si el paciente tiene criterios de SIRS (\geq de 2 parámetros) junto a fallo de un órgano (sepsis grave) o hipotensión que requiere de drogas vasoactivas (shock séptico) o lactato venoso > 2 mmol/L.

^cRiesgo de 1- infección por enterobacterias productoras de BLEE, *Enterococcus* spp. o *Candida* spp; 2-shock séptico; 3- Comorbilidad importante; 4- Edad superior a 65 años y 5- Peritonitis fecaloidea i de control de foco difícil

^dIIA nosocomial y tratamiento antibiótico previo, neutropenia, foco de infección bilio-pancreático.

^eAUC/CMI: Relación de la concentración de área debajo de la curva y concentración mínima inhibitoria

Tabla 1		Patógenos relevantes en la infección intra abdominal y que precisan cobertura antibiótica específica, en función del tipo de infección, gravedad y factores de riesgo de mala evolución		
ORIGEN	COMUNITARIA		NOSOCOMIAL	
TIPO	LEVE-MODERADA (1)	GRAVE (1)	POST-OPERATORIA (incluye endoscopia terapéutica)	RECIDIVANTE-PERSISTENTE (Peritonitis terciaria)
SIN FACTORES DE RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN (2)	Patógenos core	Patógenos core + <i>E. faecalis</i> + Pacientes en shock séptico o sepsis muy grave o foco biliar <i>P. aeruginosa</i> + Pacientes con IAB postoperatoria de foco gastroduodenal ± tinción de Gram para hongos <i>Candida spp.</i>		Patógenos core + Enterobacteria productora de BLEE + <i>E. faecium</i> resistentes a β -lactámicos + Otros cocos gram-positivos resistentes β -lactámicos + <i>P. aeruginosa</i> + <i>Candida spp.</i>
CON FACTORES DE RIESGO DE MALA EVOLUCIÓN (2)	Patógenos core + Enterobacteria productora de BLEE	Patógenos core + Enterobacteria productora de BLEE + <i>E. faecalis</i> + Pacientes en shock séptico o sepsis muy grave o foco biliar <i>P. aeruginosa</i> + Pacientes con IAB postoperatoria de foco gastroduodenal ± tinción de Gram para hongos <i>Candida spp.</i>		

Patógenos core: Enterobacterias: *E. coli*; cocos gram-positivos: *Streptococcus sp.*; anaerobios: *Bacteroides fragilis*. BLEE: Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

pas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem (debido a mutaciones en las proteínas PBP-2) pueden ser sensibles a meropenem^{37, 53}. Sin embargo, la actividad de meropenem sobre los cocos grampositivos es algo inferior a imipenem, en particular sobre *E. faecalis*^{37,53}. Así, se ha descrito una CMI de meropenem para *E. faecalis* de 8-16 mg/L que lo situarían al límite de la eficacia clínica³⁷. Los estafilococos resistentes a la meticilina y *E. faecium* son resistentes al meropenem. Sin embargo, la relevancia clínica de los datos microbiológicos *in vitro* es variable. Así, en un estudio realizado en pacientes con IIA de gravedad moderada (los pacientes con una puntuación de APACHE superior a 18, fueron excluidos) se observó una erradicación bacteriológica completa en los pacientes con cultivo positivo para *Enterococcus spp.*⁵⁴. Sin embargo, la erradicación fue menor en otro estudio que incluyó pacientes con IIA más grave⁴². Estos hallazgos, junto a la observación de que el aislamiento de *Enterococcus spp.* se asocia a un peor pronóstico en los pacientes con IIA de origen comunitario grave⁴ sugieren la nece-

sidad de optimizar la cobertura para *Enterococcus spp.* en el paciente con infección grave o shock séptico o en aquellos pacientes de riesgo de inadecuación de tratamiento antibiótico que presentan foco de infección biliar⁴.

Uno de los problemas del uso indiscriminado de los carbapenémicos es el incremento de las resistencias bacterianas, sobre todo para *P. aeruginosa*. Entre los mecanismos de resistencia de los BGN (sobre todo *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) inducidos por los carbapenémicos destacan los cambios de permeabilidad de la bacteria para el paso del antibiótico debido a mutaciones de los canales de paso o porinas (del sistema OprD) junto a la producción de β -lactamasas, incluidas las todavía infrecuentes carbapenemasas. Otro conocido mecanismo de resistencia es el incremento de las bombas de expulsión del antibiótico (*efflux pumps*)⁵⁵. Meropenem, a diferencia de imipenem, pertenece a un sistema de "eflujo" diferente (MexB) y actúa a través de canales de paso del tipo OprM.

Se ha demostrado que el uso continuado de carbapenémicos favorece la aparición de resistencias para enterobacterias productoras de BLEE⁵⁶ y *P. aeruginosa*⁵⁷⁻⁶⁰. Así, se ha observado una correlación entre el empleo de imipenem y la aparición progresiva de clones resistentes de *P. aeruginosa* en las salas de cirugía pediátrica de Polonia. Sin embargo, el serotipo aislado resistente a imipenem fue sensible a meropenem⁶¹. Además, en pacientes con infección grave también se ha documentado la aparición de resistencias intra-tratamiento a pesar del empleo de dosis altas (1 g/6h iv.) de imipenem⁵⁹. Por lo tanto, delante del incremento progresivo de resistencias para *P. aeruginosa*⁵⁷, parece aceptable racionalizar el uso de carbapenémicos en el tratamiento de los pacientes con IIA y ajustar las indicaciones y duración lo mejor posible²⁴.

Otras estrategias para mejorar la efectividad de los carbapenémicos en el tratamiento antibiótico empírico de la IIA, podría ser la cobertura específica en aquellos casos de riesgo de infección pseudomónica (infección recurrente nosocomial, foco biliar-pancreático, pacientes neutropénicos) mediante la optimización de las dosis (máximas dosis de meropenem 2 g/8h iv.)⁵⁸ o la asociación con otro antibiótico anti-pseudomónico.

Al contrario, y para evitar presión antibiótica para las especies gramnegativas no fermentadoras, delante de un cultivo negativo para *P. aeruginosa*, una política de desescalamiento antibiótico y/o acortamiento de la duración del tratamiento carbapenémico podría también tener sentido⁶⁰. En el momento actual, meropenem es, junto a doripenem, el antibiótico más activo frente a *P. aeruginosa*⁶³ por lo que es preciso racionalizar su uso para preservar su actividad durante el mayor tiempo posible.

ESTUDIOS COMPARATIVOS DE MEROPENEM EN PACIENTES CON IIA

A finales de los años 80, la amplia aceptación de la monoterapia de amplio espectro en el tratamiento de la IIA favoreció el desarrollo de nuevas moléculas que concluyó con la consolidación de algunos antibióticos como imipenem y piperacilina-tazobactam. Meropenem irrumpe a mediados de los años 90 y aporta como valor añadido su mayor estabilidad frente las enterobacterias resistentes sin la necesidad de estar asociado a cilastatina, inhibidor de la dihidropeptidasa renal, cofactor potencialmente neurotóxico.

El tipo y diseño de los estudios dificultan el análisis de los ensayos comparativos en los que se evalúan nuevos antibióticos. Así, la mayoría de los estudios están destinados a demostrar igualdad de efectividad por lo que es difícil interpretar las pequeñas diferencias observadas en relación a la curación clínica y a la erradicación bacteriológica. Además, las mayor parte de los estudios incluyen como fracaso clínico la infección de la herida quirúrgica, cuando el tratamiento antibiótico está destinado a la curación de la infección situada en el compartimento intraabdominal y no a la prevención de la infección incisional. A pesar de estos inconvenientes es posible comentar algunos aspectos interesantes.

Casi todos los estudios comparativos en los que se ha estudiado meropenem no demuestran diferencias en relación con la

curación clínica y erradicación bacteriológica^{9,39-41,43,45-47,49,54}. Sin embargo, en un estudio en que el comparador fue la combinación de cefotaxima y metronidazol⁴⁴ se observó una respuesta clínica favorable del 95% en el grupo de meropenem frente al 75% de la combinación. El fracaso clínico y bacteriológico de cefotaxima y metronidazol se asoció a un déficit en el tratamiento y a superinfecciones por *Enterococcus* spp. y *P. aeruginosa*. La inclusión de enfermos más graves (30% de los pacientes con una puntuación de APACHE entre 11 y 20) en este estudio podría ser quizás la causa de estas diferencias no observadas en trabajos similares⁹. En otro estudio en que el comparador fue la combinación de clindamicina mas gentamicina, se observó una diferencia ostensible en relación a la persistencia de bacterias anaerobias (6% de meropenem vs. 14% de clindamicina y gentamicina) alertando esta observación de la inadecuación del tratamiento de *Bacteroides* spp. mediante clindamicina⁴³.

La mayoría de los estudios en los que se ha comparado meropenem con imipenem demuestran una igual efectividad^{39,45,49,54} con tasas de curación clínica y erradicación bacteriológica para meropenem que oscilan del 91,6 al 98% y del 87 al 96% y para imipenem del 93,8 al 98% y del 92,6 al 98%, respectivamente. Sin embargo, las tasas de curación son menores cuando se incluyen pacientes más graves⁴². En un estudio realizado en pacientes ingresados en la UCI (80% con una puntuación de APACHE superior a 10) con diferentes tipos de infecciones, se observó una respuesta clínica ligeramente superior para meropenem (77% vs. 68%). Sin embargo, en el grupo de pacientes con IIA, la diferencia fue mayor (95,5% de meropenem vs. 76,7% de imipenem). Meropenem también obtuvo una mayor erradicación bacteriológica para los gramnegativos (81,9 vs. 62,8% de meropenem e imipenem, respectivamente) sobre todo en relación a *E. coli*, *Enterobacter* spp y *P. aeruginosa*. Estas diferencias podrían ser debidas a una mayor tasa de resistencias de *P. aeruginosa* en el paciente más crítico. Sin embargo, la erradicación bacteriológica de los cocos grampositivos fue superior en el grupo de imipenem (75 vs. 95,8%)⁴².

CONCLUSIONES

El tratamiento de los pacientes con IIA es un reto. A la mayor comorbilidad se añade un incremento de las resistencias bacterianas a los antibióticos de amplio espectro desarrollados en la década de los años 90. Meropenem es un carbapenem útil en monoterapia en el tratamiento de los pacientes con IIA por su buena actividad frente a *P. aeruginosa* y las cada vez más frecuentes enterobacterias productoras de BLEE. Sin embargo, para preservarla es preciso emplear el fármaco en forma selectiva y optimizar la dosificación en los pacientes de riesgo (altas dosis en infección enterocócica y por *P. aeruginosa*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Farthmann EH, Schöffel U. Epidemiology and Pathophysiology of IAI. Infection 1998; 26:329-34.
2. Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections Cleve Clin J Med 2007; 74, suppl 4:S29-S37.

3. 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.
4. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean, Y, Benchimol D et al. Clinical and microbiological profiles and community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:785-94.
5. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Longitudinal Outcomes of Intra-abdominal Infection Complicated by Critical Illness. *Surg Infect* 2004; 5:365-73.
6. Cattan P, Yin DD, Sarfati E, Lyu R, de Zelicourt M, Fagnani F. Cost of Care for Inpatients with Community-Acquired Intra-Abdominal Infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:787-97.
7. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL et al. Antibiotic Treatment for Surgical Peritonitis. *Ann Surg* 1991; 214:543-9.
8. Tellado J, Sen S, Caloto M, Kumar R, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:947-55.
9. Sitges-Serra A, Guirao X, Diaz J, Azanza R, Rodríguez-Noriega A, Lizasoain M et al. Comparación prospectiva, aleatoria y abierta de meropenem frente a cefotaxima y metronidazol en el tratamiento de las infecciones intraabdominales. *Med Clin* 1998; 111:88-91.
10. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23:486-94.
11. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE et al. The Microbiology of Postoperative Peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1513-9.
12. Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, Harvey CM, Friedland IR, Dinubile MJ. In Vitro Susceptibilities of Aerobic and Facultative Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients with Intra-Abdominal Infections Worldwide: The 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2006; 6:439-47.
13. Paterson D, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:965-73.
14. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TH et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:205-10.
15. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICY-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
16. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality Among Critically Ill Patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
17. Luna C, Famiglietti A, Absi R, Videla A, Nogueira F, Fuenzalida A et al. Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2000; 118:1344-54.
18. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patients Outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
19. Battelmen DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid Antibiotic Delivery and Appropriate Antibiotic Selection Reduce Length of Hospital Stay of Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:682-8.
20. Baré M, Castells X, García A, Riu M, Comas M, Gil-Egea M. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22:242-8.
21. Sturkenboom MC, Goettsch WG, Picelli G, in 't Veld B, Yin DD, de Jong RB et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:438-43.
22. Dupont H, Carbon C, Carlet J, Severe Generalized Peritonitis Study Group T. Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2028-33.
23. Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthzar R, Snyderman DR. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:913-21.
24. Guirao X, Arias Diaz J, Badía J, García-Rodríguez J, Mensa J, Álvarez-Lerma F et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioterap* 2009; 22:151-72.
25. Sitges-Serra A, Lopez M, Girvent M, Almirall S, Sancho J. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89:361-7.
26. Gobernado M. Infecciones por bacterias productoras de β -lactamasas. En: Guirao Garriga Xavier, Diaz JA, editores. *Infecciones Quirúrgicas*. Madrid: Arán Editores, 2006;483-6.
27. Rodríguez-Baño J, Paterson D. A Change in the Epidemiology of Infections Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Organisms. *Clin Infect Dis* 2006; 42:935-7.
28. Coque T, Baquero F, Cantón R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance* 2008; 13:1-11.
29. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F et al. Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(suppl.1):144-53.
30. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M et al. Rapid Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City A New Threat to Our Antibiotic Armamentarium *Arch Intern Med* 2005; 165:1430-5.
31. Gülmez D, Woodford N, Pelepon MF, Musthaq S, Metan G, Yakupogullari Y et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:523-6.

32. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
33. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670-777.
34. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127:117-26.
35. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:992-3.
36. Chang DC, Wilson SE. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections. *Am J Surg* 1997; 174:284-90.
37. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem. A review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68:803.
38. Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, Farino J, Heseltine PN, Appleman MD et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:151-4.
39. Basoli A, Meli EZ, Mazzocchi P, Speranza V. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:503-8.
40. Wilson SE. Results of a randomized, multicenter trial of meropenem versus clindamycin/tobramycin for the treatment of intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 2:S197-206.
41. Berne TV, Yellin AE, Appleman MD, Heseltine PN, Gill MA. Meropenem versus tobramycin with clindamycin in the antibiotic management of patients with advanced appendicitis. *J Am Coll Surg* 1996; 182:403-7.
42. 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.
43. Condon RE, Walker AP, Sirinek KR, White PW, Fabian TC, Nichols RL et al. Meropenem versus tobramycin plus clindamycin for treatment of intraabdominal infections: Results of prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 1995; 21:544-50.
44. Kempf P, Bauernfeind A, Muller A, Blum J. Meropenem monotherapy versus cefotaxime plus metronidazole combination treatment for serious intra-abdominal infections. *Infection* 1996; 24:473-9.
45. Geroulanos SJ. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. Meropenem Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl A:191-205.
46. Huizinga WK, Warren BL, Baker LW, Valleur P, Pezet DM, Hoogkamp-Korstanjep JA, et al. Antibiotic monotherapy with meropenem in the surgical management of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 Suppl A:179-89.
47. Tonelli F. Meropenem (Merrem) vs imipenem/cilastatin in hospital treatment of intra-abdominal infections. A multicenter study. *Mi-nerva Chir* 1997; 52:317-26.
48. 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.
49. Brismar B, Malmborg AS, Tunevall G, Lindgren V, Bergman L, Mentzing LO et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:139-48.
50. Cunha B. Meropenem in elderly and renally impaired patients. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:107-17.
51. Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T. Comparison of two carbapenems, SM-7338 and imipenem: affinities for penicillin-binding proteins and morphological changers. *J Antibiot (Tokyo)* 1990; 43:314-40.
52. Sumita Y, Fukasawa M. Potent activity of meropenem against *Escherichia coli* arising from its simultaneous binding to penicillin-binding proteins 2 and 3. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:53-64.
53. Geiss HK, Beck G. Comparative in vitro activity of meropenem versus other routinely used antimicrobials against 18632 aerobic bacteria tested in 92 German centers. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:237-43.
54. Zanetti G, Harbarth SJ, Trampuz A, Ganev M, Mosimann F, Chautemps R et al. Meropenem (1.5 g/day) is as effective as imipenem/cilastatin (2 g/day) for the treatment of moderately severe intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:107-13.
55. Chambers HF. Other B-lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;291-8.
56. Martínez J, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteremia. *J Antimicrobiol Chemother* 2006; 58:1082-5.
57. 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.
58. Colardyn F, Faulkner KL, on behalf of the Meropenem Serious Infection Study Group. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:523-37.
59. Zajac BA, Fisher MA, Gibson GA, MacGregor RR. Safety and Efficacy of High-Dose Treatment with Imipenem-Cilastatin in Seriously Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:745-8.
60. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Inappropriate Use of Carbapenems in Thailand: A Need for Better Education on De-escalation Therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:858.
61. Patzer JA, Dzierzanowska D. Increase of imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a Polish paediatric hospital (1993-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:153-8.
62. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63:217-22.
63. Turner PJ. Meropenem and imipenem activity against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the MYSTIV program. *Diag Microbiol Infect Dis* 2006; 56:341-4.