

¿CUALES SON LA DIFERENCIAS ENTRE IMIPENEM Y MEROPENEM?

Dras. M. T. Rosanova, M. T. Rodríguez Brieschke. Farms. M. Pérez, N. Sberna

Imipenem y meropenem pertenecen al grupo de carbapenemes que son antibióticos betalactámicos con un amplio espectro de actividad. Esta característica los hace de suma utilidad en el manejo de infecciones severas, sobre todo en el ámbito hospitalario. Ambos tienen una eficacia similar, pero poseen algunas propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, estructurales que los diferencian.

Actividad antibacteriana

A semejanza de otros betalactámicos ambos actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana uniéndose a las proteínas ligadoras de penicilina (PLP).

Su espectro de actividad es muy amplio por lo que una mayoría de gérmenes son susceptibles, pero existen diferencias que pueden tener implicancias clínicas. Por ejemplo meropenem es 2-16 veces más activo que imipenem frente a gérmenes Gram negativos aerobios y anaerobios e imipenem es 2-4 veces más activo frente a algunos Gram positivos como *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp.* in vitro.

La resistencia a carbapenemes ha sido observada en muy pocas especies.

Stenotrophomonas maltophilia, *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus metilino* resistentes son intrínsecamente resistentes.

La emergencia de resistencia a imipenem en el transcurso del tratamiento ha sido reportada con *P. aeruginosa*, por lo que no se recomendaría como

monoterapia en infecciones severas por este microorganismo. Meropenem al ser algo más potente contra este germen puede ser activo frente a cepas resistentes a imipenem.

Burkholderia cepacia usualmente considerada resistente a imipenem puede ser sensible in vitro a meropenem. Ambos son útiles frente a gérmenes anaerobios incluyendo *B.fragilis*.

Farmacocinética - Farmacodinamia

Imipenem es hidrolizado por una enzima renal llamada dehidropeptidasa-1, que inactiva al antibiótico al romper el anillo betalactámico. Este importante metabolismo renal y la potencial nefrotoxicidad del imipenem hace que se lo combine con cilastatina que es un inhibidor de la dehidropeptidasa-1 y se combina en una relación 1:1 con imipenem. Meropenem es más estable a la hidrólisis renal por lo que no requiere esta combinación.

La vida media es de alrededor de 1 hora, en neonatos de término es de 2 hs y en los pretérminos de 3 hs.

La forma de administración en el caso de imipenem es en infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos diluido en solución fisiológica en una concentración de 5mg/ml, en cambio meropenem puede ser administrado en bolo en 3 a 5 minutos en una dilución de 50mg/ml o en infusión intravenosa en 15 a 30 minutos en una dilución de 2,5 a 50 mg/ml de solución fisiológica.

La dosis de estos antibióticos debe ajustarse en caso de fallo renal de acuerdo al clearance de creatinina. Ambos son removidos por hemodiálisis. (Tabla 1)

TABLA 1: DOSIFICACION.

Droga	Dosis	Dosis máxima	Ajuste de dosis en insuficiencia renal			Hemodiálisis DPCA	
			Método de ajuste	Clearance de creatinina estimado (ml/min)			
				>50	10-50		<10
Imipenem	<p><i>Niños:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10-15 mg/kg c/6 hs <p><i>Neonatos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 semana: 25 mg/kg c/12 hs • 1-4 semanas: 25 mg/kg c/8 hs • 4 semanas –3 meses: 10-15 mg/kg c/6 hs 	2 g FQP: 4 g	Dosis e intervalo	No cambia	50% c/6-12 hs	25% c/12 hs	HEMO: dosis post-diálisis DPCA: dosis para clearance <10
Meropenem	<p><i>Infección urinaria, piel y partes blandas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg c/8 hs máx. 500 mg c/8 hs <p><i>Neutropenia, sepsis, Neumonía:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg c/8 hs máx. 1 g c/8 hs <p><i>Meningitis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/kg c/8 hs máx. 1,5 g c/8 hs 	3 g Meningitis: 6 g	Dosis e intervalo	No cambia	c/12 hs	50% c/24 hs	HEMO: dosis post-diálisis DPCA: dosis para clearance <10

Imipenem y meropenem tienen una concentración adecuada en la mayoría de los tejidos, incluyendo sistema nervioso central.

Uso clínico

El amplio espectro de actividad de estos agentes los hace de suma utilidad en el manejo de infecciones severas, sobre todo en el ámbito hospitalario.

Han sido utilizados en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos con infecciones por gérmenes multiresistentes, pacientes con meningitis, sepsis intraabdominal, neutropénicos febriles, etc. En estudios clínicos que comparaban imipenem y meropenem a las mismas dosis se demostró que ambos tienen la misma eficacia clínica a pesar de las diferencias in vitro.

Estudios randomizados y comparativos en más de 1000 pacientes pediátricos han mostrado que meropenem es efectivo y bien tolerado en infecciones que incluyen sistema nervioso central. Imipenem ha demostrado eficacia en la mayoría de las infecciones.

Efectos adversos

Ambas drogas son bien toleradas. El mayor efecto adverso de Imipenem son las convulsiones que en algunos trabajos llegaron al 15 % (efecto dosis dependiente). Si bien para ambas drogas los datos de eficacia son limitados en neonatos, dos trabajos reportaron la experiencia con imipenem. Stuart y colaboradores estudiaron 80 neonatos en los que

se detectó la presencia de convulsiones sólo en 2 (2,5%), ambos tenían antecedentes convulsivos previos. Otro autor en 53 neonatos detectó convulsiones en 6 (7,5%). Meropenem tiene un menor potencial de inducción de convulsiones. En algunos trabajos comparativos entre meropenem, imipenem y cefalosporinas en infecciones fuera del sistema nervioso central no hubo diferencias significativas en la incidencia de convulsiones entre estas drogas.

Interacciones medicamentosas

Cuando imipenem se administra con ciclosporina y teofilina puede potenciar la aparición de convulsiones especialmente en pacientes con fallo renal. Con ganciclovir e imipenem se observó una mayor probabilidad de convulsiones por un mecanismo desconocido, por lo que debería valorarse el riesgo vs. beneficio de esta combinación.

CONCLUSIONES

Imipenem y meropenem son antibióticos de amplio espectro cuyo uso debe reservarse para el manejo de infecciones severas, especialmente las causadas por gérmenes multiresistentes, infecciones graves con antecedentes de esquemas de múltiples antibióticos previos e infecciones polimicrobianas que requieran varios antibióticos cuyo alto costo y potencial toxicidad dificultan su uso.

En pacientes con enfermedad neurológica de base que implique un mayor riesgo de convulsiones debería preferirse el uso de meropenem.

La indicación indiscriminada de este tipo de antibióticos debe evitarse y reservarse para situaciones clínicas especiales.

LECTURA RECOMENDADA

- Norrby R, Faulkner K, and Newell P. Differentiating meropenem and imipenem – cilastatin. IDCP 1997; 6: 291-303.
- Buckley MM, Brogden RN, Barradell LB, Goa KL. Imipenem/Cilastatin: A Reappraisal of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy. Drugs 1992; 44 (3):408-444.
- Schuler D, and the meropenem Pediatric study group. Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children : randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. J. Antimicrob Chemother 1995;36(Suppl A):99-108.
- Bradley JS, Faulkner K, Klugman K. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:749-57.
- Stuart R, Turnridge J, Grayson M. Safety of imipenem in neonates. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 804-5.
- Norrby R, Faulkner K, Newell P, et al. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. J Antimicrob Chemother 1995; 36 (Suppl A): 207-23.
- MedAxon. AHFS DI plus First DataBank.1998.
- Micromedex, Inc Volumen 100 1974-2000.
- Sanford JP, Gilbert DN, Moelering RC, et al: Guide to Antimicrobial Therapy Vienna, Virginia, 29th Ed, 1999.
- Arrieta A. Use of Meropem in the treatment of serious infections in children: Review of the current literature. Clin Inf Dis 1997; 24 (Suppl 2): S207-12.
- Klugman KP, Dagan R and the Meropenem Meningitis Study Group. Randomized Comparison of Meropenem with Cefotaxime for Treatment of Bacterial Meningitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy; May 1995: 1140-46.