

MEROPENEM: UN NUEVO CARBAPENEM EN EL ARSENAL TERAPEUTICO

INTRODUCCION

Los carbapenems son sustancias de estructura β -lactámica que se caracterizan por tener con - densado con el anillo principal β -lactámico otro no saturado de cinco átomos (doble enlace entre 2 y 3) y que en la posición 1 tiene un átomo de carbono.

Fueron descubiertos casi simultáneamente por investigadores de Beecham Research y Merck Sharp and Dohme. 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. Por otro lado, Merck Sharp and Dohme aisló la tienamicina, procedente de *Streptomyces cattleya*.

La tienamicina, a pesar de ser químicamente inestable, presentaba una inusual actividad anti - bacteriana frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo aquellas productoras de β -lactamasas. Con la intención de obtener mayor estabilidad química fue - ron investigados derivados semisintéticos de la tienamicina y fue el N-formimidoil-tienemicina (imi - penem) en el seleccionado para su desarrollo.

El imipenem fue el primer carbapenem que se usó en clínica humana. Su característica estruc - tural más importante es la sustitución del átomo de azufre, que contienen en su anillo principal la mayor parte de los antibióticos β -lactámicos por un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$). Esta sustitución aumen - ta la reactividad del imipenem con las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) de las bacterias. Además, tiene una cadena lateral hidroxietílica que está unida al anillo β -lactámico en posición trans; esta singular configuración la hace excepcionalmente estable ante las β -lactamasas bacteria - nas (1, 2).

El imipenem presenta como desventaja su metabolización a nivel de los túbulos renales por la dehidropeptidasa I (DHP-I), presente en el riñón, lo que proporciona bajos niveles urinarios de anti - biótico y además se demostró, a nivel experimental, un alto poder nefrotóxico. Estos inconvenientes se resolvieron añadiendo al antimicrobiano un inhibidor de la DHP-I en proporción 1:1 (cilastatina) que bloquea su metabolismo a nivel renal, aumentando los niveles de fármaco en orina, al mismo tiempo que previene la toxicidad.

En los últimos años se han desarrollado compuestos con un gran grupo metilo en posición 1 que mantienen la estabilidad frente a la DHP-I y no hacen necesario añadir cilastatina. El primer antibacteriano con estas propiedades (3) que se ha estudiado y está a punto de comercializarse en nuestro país es el meropenem.

Meropenem es un compuesto químicamente similar a imipenem, con un grupo metilo en C1 y un grupo dimetilcarbamoilpirrolidintio en C2 que sustituye a la cadena lateral tio-alquílica del imi - penem. Es precisamente esta sustitución la que incrementa la actividad del meropenem respecto a imipenem, tanto frente a *Pseudomonas* spp. como frente a otros bacilos gramnegativos. Otra ventaja de meropenem radica en una de sus propiedades farmacocinéticas: alcanza concentraciones tera - péuticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (4, 5) sin producir convulsiones y se tolera muy bien cuando se administra en bolo intravenoso (1 g en cinco minutos), al contrario que imipenem/cilasta - tina, cuya administración rápida se asocia con náuseas y vómitos.

La actividad científica dentro de este campo ha permitido el desarrollo de nuevos carbapenems con alta estabilidad a la DPH-I renal humana, como por ejemplo biapenem (6), apenem (FCE-22101) (7), BP-2727 (8) y el LJC-1062 (9) que auguran un futuro prometedor a este grupo de β -lactámicos.

MECANISMO DE ACCION

Las moléculas de meropenem alcanzan las PBPs de las bacterias gramnegativas produciendo rápidamente la muerte de éstas. La diferencia fundamental entre imipenem y meropenem, en cuanto al mecanismo de acción, radica en la mayor afinidad de meropenem por las PBP (10). Frente a *S. aureus* el meropenem ha mostrado una alta afinidad para la mayoría de PBPs, excepto por la PBP3.

Otro atributo del meropenem, que comparte con imipenem, es su efecto postantibiótico, comprendido entre 0,5 y cuatro horas (11), 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 (12). Su perfil farmacínético es también muy parecido al de imipenem, con una vida media de $1,04 \pm 0,19$ horas en dosis de 1 g i.v. cada ocho horas (13).

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

El espectro de actividad de meropenem es similar al de otros carbapenems. Es ligeramente menos activo que imipenem frente a grampositivos, al igual que otros nuevos carbapenems [biapenem (5, 13, 14) y panipenem (14)], pero todos los *Staphylococcus* spp. (excepto *S. aureus* meticilina resistente —SAMR—), *Streptococcus* spp. y *Listeria* spp. son inhibidos por concentraciones clínicamente alcanzables. Contra *E. faecalis* meropenem es cuatro veces menos activo que imipenem.

Frente a gramnegativos posee una potente actividad frente a la mayoría de bacterias aerobias, anaerobias y nutricionalmente exigentes, al igual que el biapenem (5, 13, 15). Meropenem es más activo que imipenem frente a *H. influenzae* ($\times 32$), familia Enterobacteriaceae ($\times 2$ - $\times 16$) y *P. aeruginosa* ($\times 2$ - $\times 4$). Asimismo, meropenem es más activo que cefoxitina, clindamicina y metronidazol frente a bacterias anaerobias (16).

Tanto imipenem como meropenem son más estables que las cefalosporinas de tercera generación frente a las β -lactamasas cromosómicas clase I producidas por enterobacterias y *P. aeruginosa* y las β -lactamasas plasmídicas de espectro ampliado (TEM-3-19 y SHV-2-5). Sin embargo, algunas β -lactamasas poseen actividad carbapenemasa de tipo cromosómico, como las producidas por *X. maltophilia*, *F. orodatum*, *B. cereus*, *A. hydrophila* y *L. gormanii*. En enterobacterias no se han encontrado carbapenemasas plasmídicas; sin embargo, se ha descrito la presencia de resistencia transferible a imipenem y meropenem en una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* (17).

El amplio espectro de actividad y la alta potencia que presenta el meropenem generalmente excluye la necesidad de usar terapia combinada, con la excepción del tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y de momento en la terapia dirigida al paciente granulocitopénico, donde debe asociarse a un aminoglucósido. Se ha demostrado sinergismo de meropenem con aminoglucósidos, teicoplanina y vancomicina (18).

USO TERAPEUTICO

A lo largo de diferentes estudios clínicos se han ensayado diferentes regímenes de dosificación. Sin embargo, la dosis más eficaz para cada tipo de infección está aún por determinar. En protocolos de investigación, la dosis más utilizada para el tratamiento de pacientes con infección sistémica y función renal normal ha sido de 1 g i.v. cada ocho horas.

Debe vigilarse la evolución renal cuando el meropenem se administra junto con fármacos nefrotóxicos. Meropenem penetra de forma adecuada en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, incluyendo el LCR de pacientes con meningitis bacteriana (4, 5), alcanzando concentraciones por encima de las requeridas para inhibir la mayoría de bacterias. La eliminación se produce fundamentalmente por vía renal, excretándose en la orina de forma inaltera-

da, a las doce horas que sigue a su administración, el 70 por 100 de la dosis administrada. No se producen metabolitos activos (19).

Diversos estudios han evaluado favorablemente la utilidad clínica del meropenem en variados procesos infecciosos:

— Infecciones respiratorias graves. Meropenem muestra excelente actividad frente a los patógenos adquiridos en la comunidad, tales como *M. catharralis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (20). Frente a las infecciones nosocomiales producidas por bacilos gramnegativos resistentes a amikacina [*S. marcescens* y *E. cloacae* (21)] meropenem presenta una CMI₉₀ ocho veces inferior comparando con imipenem.

— Infecciones intraabdominales, sobre todo en infecciones moderadas tras cirugía (22).

— Infecciones del tracto urinario. Meropenem fue tan efectivo como las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, tanto complicadas como no complicadas, y se asoció con escasos efectos adversos (23, 24).

— Meningitis y septicemia en pediatría. Es un medicamento útil y seguro para tratar las infecciones graves en niños. La eficacia clínica en la meningitis es del 85,7 por 100 y en las septicemias del 98,8 por 100 (4).

— Infecciones ginecológicas. La eficacia clínica del tratamiento de meropenem para el tratamiento de infecciones ginecológicas fue del 100 por 100 en infecciones extrauterinas, 87 por 100 en infecciones intrapélvicas y del 95,2 por 100 en infecciones intrauterinas (25).

— Monoterapia en pacientes inmunocomprometidos. Se ha demostrado que la eficacia de meropenem en el tratamiento de los episodios febriles asociados a neutropenias severas es, cuanto menos, equiparable a la conseguida con la asociación ceftazidima + amikacina (26, 27).

CONCLUSIONES

Meropenem es un excelente antibiótico de la familia de los carbapenems, con un amplio espectro antibacteriano, aunque ineficaz frente a *X. maltophilia*, *S. aureus* meticilin resistente y *E. faecium*. Clínicamente ha demostrado su utilidad para el tratamiento de diversos cuadros infecciosos: neumonías, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, ginecológicas, dermatológicas, meningitis y en uso como monoterapia o en combinación con agentes antivirales o antifúngicos. En un estudio multicéntrico se estudió la eficacia clínica de meropenem para el tratamiento de infecciones en medicina interna, encontrando un porcentaje del 89,5 por 100 de eficacia clínica, mientras que la tasa de erradicación bacteriana fue del 74,3 por 100 (28).

Por todo ello meropenem aparece como un fuerte competidor del imipenem/cilastatina, demostrando en los ensayos clínicos en fase III que es equivalente al imipenem/cilastatina en el tratamiento de infecciones dermatológicas, tejidos blandos e intraabdominales. Meropenem también ha demostrado tener una utilidad semejante a la ceftazidima en el tratamiento de las infecciones respiratorias graves y en el de las infecciones urinarias, tanto complicadas como no. Debido a su mejor penetración en el LCR, así como su menor asociación con la producción de convulsiones, meropenem parece mejor opción que imipenem/cilastatina para el tratamiento de las infecciones meníngeas.

En definitiva, las pequeñas diferencias en la sensibilidad «in vitro», los efectos adversos y el perfil farmacocinético, junto al coste, serán los determinantes más importantes al comparar meropenem con imipenem/cilastatina. Aunque son necesarios ensayos más completos para obtener resultados terapéuticos más concluyentes, en este momento meropenem aparece como una alternativa al único compuesto del grupo de los carbapenems comercializado en España, imipenem/cilastatina (29).

GINER ALMARAZ, S.; CANÓS CABEDO, M.*, y FERRER GÓMEZ, C.**
Sección de Microbiología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante).

* Laboratorio de Salud Pública. Centro de Salud Pública de Castellón.

** Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Valencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez-Lus R: *Caracterización de meropenem*. Rev Esp Quimioter 1993; 10 (suppl. 2): 3-5.
2. Honorato J: *Características farmacológicas del meropenem*. Rev Esp Quimioter 1994; 10 (suppl.): 141-2. (Son de interés otras ponencias.)
3. Nilson-Ehle I, Hutchison M, Haworth S J y Norrby S R: *Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 85-8.
4. Fujii R y Nishimura T: *Pharmacokinetic and clinical evaluation of meropenem in paediatric field*. Abstracts of meropenem poster presentations. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
5. Donnelly J P, Sauerwein R, Horrevorts A y De Pauw B E: *Meropenem and tobramycin as treatment for Pseudomonas aeruginosa meningitis in a patient with lymphoblastic lymphoma*. Abstracts of meropenem poster presentations. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
6. Clarke A M y Zemcov S J: *Comparative «in vitro» activity of biapenem, a new carbapenem antibiotic*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 377-84.
7. Catchpole C R, Wise R, Thornber D y Andrews J M: *«In vitro» activity of L-627, a new carbapenem*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 360: 1928-34.
8. Nakagawa S, Hashizume T, Matsuda K, Sanada M, Okamoto O, Fukatsu H y Tanaka H: *«In vitro» activity of a new carbapenem antibiotic, BO-2727, with potent antipseudomonal activity*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2756-9.
9. Hirida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I y Kuwao S: *Renal dehydropeptidase-I stability of LJC-10627 a new carbapenem antibiotic*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 481-3.
10. 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. May 24-29, 1992.
11. García Rodríguez J A, García Sánchez J E, Trujillano I y Sánchez de Aan Lorenzo A: *Meropenem: «In vitro» activity and kinetics of activity against organisms of the Bacteroides fragilis group*. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 599-606.
12. 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): 225-31.
13. Malanoski G J, Collins L, Wennersten C, Moellering R C Jr y Eliopoulos G M: *«In vitro» activity of biapenem against clinical isolates of gram-positive and gram-negative bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2009-16.
14. *Carbapenems antibiotics against fresh isolates from urinary tract infections*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 42: 1236-41.
15. Sader H S y Jones R N: *Antimicrobial activity of the new carbapenem biapenem compared to imipenem, meropenem and other broad-spectrum beta-lactam drugs*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 384-91.
16. Watt B y Naden M: *The growth-inhibitory properties of meropenem against anaerobes of clinical importance*. J Antimicrob Chemother 1989; 24 (suppl. A): 119-24.
17. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M y Mitsuhashi S: *Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 147-51.
18. Debbia E A, Milinari G, Pesce A y Schito G C: *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. May 24-29, 1992.
19. Harrison M P, Moss S R, Peatherstone A et al.: *The pharmacokinetics of meropenem in volunteers*. J Antimicrob Chemother 1989; 24 (suppl. A): 311-20.
20. Vetter N: *Efficacy of meropenem in the treatment of respiratory tract infection: A comparative evaluation*. Extended abstracts of the Official Workshop, Meropenem-a new carbapenem. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
21. Sarubbi F, Franzus B y Verghese A: *Comparative activity of meropenem (SM 7338) against major respiratory pathogens and amikacin-resistant nosocomial isolates*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 65-8.
22. Kanellakopoulou K, Giamarellou H, Papadothomakes P, Isipras H, Chlerovyiannis J, Theakou R y Sfrikakis P: *Meropenem, a new carbapenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal surgical infections*. Extended Abstracts for the Official Workshop. Meropenem-a new carbapenem. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
23. Naber K G: *Efficacy of meropenem in both complicated and uncomplicated urinary tract infection: Comparison with ceftazidime*. Extended Abstracts for the Official Workshop. Meropenem-a new carbapenem. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
24. Kumazawa J y Kamidono S: *Clinical evaluation of meropenem in complicated urinary tract infections: A double-blind controlled study with imipenem/cilastatin*. Abstracts of meropenem poster presentations. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
25. Matsuda S: *Pharmacokinetic and clinical studies of meropenem in the field of obstetrics and gynaecological infection*. Abstracts of meropenem poster presentation. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.

26. Domingo Albós A, Fernández Rañada J M, Zubizarreta A, Brunet S, Cámara R, Olalla I, Sureda A, Figuera A, Hermida G y Verge G: *Meropenem versus ceflazidima amikacina. Ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado entre grupos paralelos en el tratamiento de episodios febriles en pacientes neutropénicos*. Rev Esp Quimioter 1994; 10 (suppl.): 153-4.
27. Masaoka T, Sugiyama H, Nagai K et al.: *Therapeutic effects of meropenem against severe infections in patients with haematopoietic disorders*. Abstracts of meropenem poster presentation. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
28. Hara K: *Summary of a Japanese phase II study of meropenem in internal medicine*. Abstracts of meropenem poster presentation. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29, 1992.
29. Pryka R D y Haig G M: *Meropenem: A new carbapenem antimicrobial*. Ann Pharmacoth 1994; 28: 1045-54.