Meropenem en infusión convencional versus infusión prolongada en sepsis neonatal tardía por bacilos gramnegativos

Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with Gram-negative late-onset sepsis: a randomized controlled trial.

Shabaan A E,
Nour I, Elsayed
Eldegl H, Nasef N,
Shouman B,
Abdel-Hady H.
Pediatr Infect Dis J.
2017; 36: 358-63

Introducción: Los recién nacidos (RN) en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), particularmente los prematuros (RNPT) pueden adquirir infecciones nosocomiales graves causadas por microorganismos resistentes, que elevan notoriamente su morbimortalidad requiriendo por ello antibacterianos de amplio espectro. Meropenem tiene una amplia actividad antibacteriana, es bien tolerado en el RN, incluyendo RNPT y permite la monoterapia. Habitualmente se administra por infusión de 30 min; sin embargo, se ha demostrado que la actividad bactericida de meropenem depende del tiempo que el fármaco libre se encuentre por sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo respectivo, sobre todo en *Pseudomonas aeruginosa*. Hasta ahora la infusión prolongada es una estrategia utilizada y aprobada en adultos y niños, pero no validada en RN.

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia clínica y microbiológica y seguridad de las infusiones prolongadas vs la administración convencional en bolo de meropenem en RN con sepsis tardía por bacilos gramnegativos.

Método: Estudio prospectivo, aleatorio, ciego, abierto, realizado en una UCIN de Egipto, entre 2013 y 2015. Criterios de inclusión: RN y RNPT (< 28 días de vida) con sepsis tardía (≥ 72 h de vida) y aislamiento de bacilos gramnegativos sensibles a meropenem en líquidos estériles.

Sepsis confirmada: cultivos positivos en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y/o cultivos de líquido sinovial. Todos los pacientes recibieron meropenem en dosis de 60 mg/kg/día (120 mg/kg/día en caso de meningitis e infección por *Pseudomonas* spp.). En forma aleatoria (1:1) recibieron infusión continua de meropenem durante 4 h o infusión en bolo de 30 min. (grupo convencional).

El *outcome* primario fue el éxito clínico (resolución completa de signos y síntomas clínicos, estabilidad hemodinámica y térmica, tolerancia a alimentación y discontinuación de aminos vasoactivos por 48 h) y microbiológico (erradicación de bacilos gramnegativos sensibles a meropenem a los 7 días de tratamiento en los cultivos).

El *outcome* secundario fue la duración de la ventilación mecánica, estadía en UCIN, uso de aminos vasoactivos, valores de PCR a los 7 días de terapia y, efectos adversos: falla renal aguda, diarrea, erupción cutánea, convulsiones, náuseas, vómitos y aumento de los niveles de transaminasas.

Resultados: Se reclutaron un total de 102 RN (51 en cada grupo). Ambos grupos no difirieron significativamente con respecto a las características demográficas. La mayoría de los neonatos incluidos tuvieron hemocultivos positivos. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados. Los resultados obtenidos en el grupo de infusión continua

mostraron una tasa significativamente mayor de mejoría clínica al final del tratamiento (61 vs 33%, $p = 0,009$) y erradicación microbiológica (82 vs 56,8%, $p = 0,009$) en comparación con el grupo control. También se evidenció una menor mortalidad en el grupo de infusión continua (14 vs 31%, $p = 0,03$) y una disminución más marcada de la PCR (12 vs 72 mg/L $p = 0,01$) en comparación al grupo control. La falla renal aguda fue significativamente menor en el grupo de infusión continua en comparación con el grupo control (6 vs 23,5% $p = 0,02$). Otros eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

Conclusiones: Existen escasos estudios sobre el uso de meropenem en infusión prolongada en RN, principalmente enfocados en la farmacocinética y farmacodinamia y no en la evidencia clínica de su utilidad. Este sería el primer estudio que evaluó los *outcomes* clínicos y microbiológicos y la seguridad de la infusión prolongada de meropenem en el RN. En este contexto, este estudio concluyó que la infusión prolongada de meropenem para el tratamiento de la sepsis neonatal tardía por bacilos gramnegativos, se asoció con un aumento significativo en la mejoría clínica, cura microbiológica y disminución de la mortalidad, en comparación con la terapia convencional.

Algunas de las limitaciones descritas por los autores fueron que el estudio fue realizado en un solo centro, fue un ensayo abierto, los criterios de alta de la UCIN no fueron predefinidos, no se realizó un cálculo del tamaño muestral (por escasez de estudios previos en neonatos) y no se determinó la CIM para los microorganismos aislados.

Este estudio, independiente de sus limitaciones, tiene un impacto relevante, ya que, aterriza a resultados clínicos el uso de la infusión prolongada de meropenem, a diferencia de estudios previos en RN que fueron enfocados en su utilidad del punto de vista farmacológico. Además, muestra lo ventajoso de este uso en población neonatal lo que hasta ahora tenía mayor evidencia en adultos.

Es importante considerar que la estabilidad de meropenem en temperatura ambiente es hasta 3 h, por lo que no se recomienda usar en infusión más prolongadas. Es interesante, además, como se menciona en la discusión, evaluar las CIM de los microorganismos aislados, con el fin de evidenciar si con CIM más elevadas la terapia prolongada es igualmente efectiva en la población estudiada.

Alejandra Sandoval
Infectóloga Pediatra
Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río
Comité de infecciones neonatales de Sochinf
Clínica Alemana

Correspondencia a:
ale7sandoval@gmail.com