



Antibiótico. β -lactámico del grupo de los carbapenems. Amplio espectro que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias. Todos los estafilococos resistentes a meticilina son resistentes a imipenem. Los microorganismos intrínsecamente resistentes a imipenem incluyen *Enterococcus faecium*, *Legionella* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Corynebacterium* y algunas cepas de *Burkholderia cepacia*, *Clostridium difficile* puede ser moderadamente sensible. No es activo contra *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp. y *Mycoplasma* spp. El imipenem, también conocido como N-formimidoyl-tienamicina, es un derivado semisintético de tienamicina, el compuesto original producido por la bacteria filamentosa *Streptomyces cattleya*. Su actividad bactericida se produce inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana en bacterias grampositivas y gramnegativas, mediante la unión a proteínas transportadoras de penicilina (PBPs). Se comercializa asociado a cilastatina sódica (proporción 1:1), un inhibidor competitivo, reversible y específico de la dehidropeptidasa-I, la enzima renal que metaboliza e inactiva el imipenem. La cilastatina carece de actividad antibacteriana intrínseca y no afecta a la actividad antibacteriana de imipenem.

USO CLÍNICO

Imipenem/cilastatina está indicado para el tratamiento intravenoso de las siguientes infecciones en niños ≥ 1 año de edad (**A**):

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Neumonía grave, incluyendo neumonía hospitalaria y asociada a ventilación mecánica.
- Infecciones durante y después del parto.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada a, o que se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones citadas anteriormente.
- Pacientes neutropénicos con fiebre, cuando se sospeche que pueda ser debida una infección bacteriana.

Las indicaciones para el uso del imipenem en pacientes < 1 año son las mismas que para los niños mayores de un año, salvo que en este caso no están autorizado (**E: off-label**). La FDA apueba el uso del imipenem en niños < 1 año.

En todos los casos, el uso de imipenem por vía intramuscular se considera uso fuera de ficha técnica (**E: off-label**), aunque existe bibliografía que avala su uso en esas condiciones.

El uso de imipenem/cilastatina no está recomendado para el tratamiento de la meningitis.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Todas las recomendaciones sobre dosis están hechas en base al componente imipenem.

Neonatos, de 0 a 4 semanas de vida (**E: off-label**).

No es el carbapenem de elección en el recién nacido pretérmino debido a la acumulación de cilastatina y las posibles crisis convulsivas (Blumer, 1996; Freij, 1985; Red Book, 2012; Reed, 1990). No se recomienda para infecciones del sistema nervioso central.

Posología en infecciones susceptibles (Red book 2012).

Vía intravenosa:

Peso al nacimiento <1000 g:

- ≤14 días: 20 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 15-28 días: 25 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Peso al nacimiento 1000-2000 g:

- ≤7 días: 20 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 8-28 días: 25 mg/kg/dosis cada 12 horas.

Peso al nacimiento >2000 g:

- ≤7 días: 25 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- 8-28 días: 25 mg/kg/dosis cada 8 horas.

Lactantes 1 mes-3 meses (**E: off-label**): 25 mg/kg cada 6 horas, vía intravenosa o intramuscular.

Lactantes ≥3 meses y <1 año (**E: off-label**): 15-25 mg/kg cada 6 horas, vía intravenosa o intramuscular.

Niños ≥1 año (**A**): 15-25 mg/kg cada 6 horas, vía intravenosa o intramuscular.

Adolescentes (A):

- Pacientes con peso corporal ≥70 kg: 500 mg/6 h o 1.000 mg/8 o 6 h.
- Pacientes con peso corporal <70 kg, ajustar y calcular dosis según fórmula: peso corporal real (kg) x dosis estándar/70 (kg). Por ejemplo, paciente de 50 kg: 50 (kg) × 500 (mg)/70 (kg) ≈ 360 mg.
- La dosis diaria de imipenem/cilastatina se debe basar en el tipo y gravedad de la infección, el patógeno(s) aislado(s), la función renal del paciente y el peso corporal. Se recomienda que las infecciones que se sospechen o se demuestren que son debidas a especies de bacterias menos sensibles (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*) y las infecciones muy graves (por ejemplo, en pacientes neutropénicos con fiebre) sean tratadas con 25 mg/kg cada 6 horas en niños o 1000 mg cada 6 horas en adolescentes.
- La dosis máxima por vía intravenosa es de 2 g/día en infecciones leves-moderadas y hasta 4 g/día en infecciones graves o infecciones producidas por microorganismos moderadamente susceptibles a imipenem.
- No se recomiendan dosis >1500 g/día por vía intramuscular.

Insuficiencia renal o hepática

La ficha técnica señala que los datos clínicos no son suficientes como para recomendar una dosis para pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica >2 mg/dl). Sin embargo, son numerosas las fuentes que recomiendan realizar los siguientes ajustes:

- Si filtración glomerular de 30-50 ml/min/1,73 m²: 20-40 mg/kg/día, administrado/8 h.
- Si filtración glomerular de 10-29 ml/min/1,73 m²: 15-25 mg/kg/día, administrado/12 h.
- Si filtración glomerular de < 10 ml/min/1,73 m²: 7,5-12,5 mg/kg/24 h.
- Si la filtración glomerular es ≤5 ml/min/1,73 m², no se recomienda la administración de imipenem a no ser que el paciente vaya a someterse a hemodiálisis en menos de 48 h. En caso de que esta se realice, la dosis adecuada sería 7,5-12,5 mg/kg/24 h, después de la sesión de diálisis.
- En diálisis peritoneal: actualmente no se dispone de datos en niños para recomendar su uso.

En insuficiencia hepática no se requiere ajuste de dosis.

Preparación:

Vía intramuscular: reconstituir el vial con 2 ml de una solución de clorhidrato de lidocaína al 1%.

Vía intravenosa lenta: reconstituir el vial primero con 10 ml de suero fisiológico (SF) agitarlo durante 2 minutos, o el tiempo necesario para que la solución sea transparente, y posteriormente añadir el contenido de este al suero en el que se vaya a infundir. Volver a añadir otros 10 ml de SF al envase, para arrastrar el resto del contenido.

En circunstancias excepcionales donde no se puede utilizar, por razones clínicas, se puede utilizar en su lugar SG 5%. No reconstituir con Ringer lactato, bicarbonato sódico o lactato sódico.

La concentración final no debe superar los 5 mg/ml (salvo en pacientes con restricción de líquidos, donde se podría administrar hasta una concentración de 7 mg/ml).

Administración:

Vía intramuscular: mediante inyección intramuscular profunda en masas musculares grandes como el glúteo o la región lateral del muslo.

Vía intravenosa:

- Infusión intravenosa rápida: no recomendada.
- Infusión intravenosa intermitente:
 - Dosis ≤500 mg se deben administrar mediante perfusión intravenosa durante 20-30 minutos.
 - Cada dosis >500 mg se debe administrar mediante perfusión durante 40-60 minutos.

La solución preparada para vía intramuscular no debe administrarse en ningún caso por vía intravenosa.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a cualquier otro agente antibacteriano carbapenémico.
- Hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica, reacción grave en la piel) a cualquier otro agente antibacteriano betalactámico (por ejemplo, penicilina o cefalosporina).

PRECAUCIONES

Administrar con precaución en pacientes con historia de alergia a otros betalactámicos.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas graves en pacientes tratados con betalactámicos; por lo tanto, siempre se debe recoger en la anamnesis datos concernientes a reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos u otros alérgenos antes de iniciar tratamiento con imipenem. Si se da una reacción alérgica a imipenem/cilastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Debido al riesgo de toxicidad hepática, se debe monitorizar la función hepática en pacientes con enfermedad hepática preexistente. No es preciso el ajuste de dosis.

Se han notificado **convulsiones en niños** con meningitis tratados con imipenem; por ello, no se recomienda la administración de imipenem en paciente pediátricos que presenten infección del sistema nervioso central. Asimismo, se debe tener especial cuidado con los síntomas neurológicos o convulsiones en niños con factores de riesgo conocidos para convulsiones, o en tratamiento concomitante con medicamentos que bajen el umbral de convulsiones. Para pacientes sometidos a hemodiálisis, el uso de imipenem/cilastatina está recomendado sólo cuando el beneficio supera el riesgo potencial de convulsiones.

El uso prolongado de imipenem puede favorecer la aparición de una **colitis pseudomembranosa**; en tal caso, se debe interrumpir el tratamiento.

El test de Coombs directo o indirecto puede ser positivo en pacientes tratados con imipenem/cilastatina.

EFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en lactantes <3 meses. En estudios en 178 pacientes pediátricos ≥ 3 meses de edad, las reacciones adversas notificadas fueron similares a las observadas en adultos. Se describen solo las frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica.

Las reacciones adversas sistémicas observadas con mayor frecuencia y posiblemente relacionadas con el tratamiento fueron las siguientes:

- Gastrointestinales: náuseas (2,0%), diarrea (1,8%), náuseas y vómitos (1,5%). Por lo general, los efectos sobre el aparato digestivo son transitorios y desaparecen al acabar o suspender el tratamiento. Las náuseas y vómitos se producen en particular tras la administración rápida, por lo que se puede evitar disminuyendo el ritmo de perfusión.

- Reacciones locales: flebitis/tromboflebitis (3,1%).
- Neurológicos: convulsiones (0,4%), en especial si se administran a dosis altas y/o existe insuficiencia renal, infección/enfermedad del sistema nervioso central o se administra junto con ciclosporina o ganciclovir.
- Otros: erupción cutánea (0,9%), aumento de las transaminasas en suero, aumento en suero de la fosfatasa alcalina, eosinofilia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Imipenem es un potente inductor de la síntesis de betalactamasas, por lo que no es recomendable su combinación con otros betalactámicos.
- La asociación de imipenem con un aminoglucósido puede ser sinérgica.
- Probenecid produce un discreto aumento de la vida media de imipenem y su concentración plasmática.
- Las concentraciones de ácido valproico en suero pueden disminuir hasta niveles subterapéuticos al administrarse junto con imipenem, lo que puede conllevar a una descompensación epiléptica y a la aparición de convulsiones. Es por ello que el uso concomitante de imipenem y ácido valproico/valproato sódico no está recomendado y se deben considerar tratamientos antibacterianos o anticonvulsivos alternativos.
- Puede aumentar los efectos anticoagulantes, por lo que se recomienda la monitorización frecuente del INR.
- La administración conjunta de imipenem y ciclosporina puede aumentar los niveles de ambos fármacos.
- Ganciclovir-valganciclovir puede aumentar los niveles/efectos de imipenem/cilastatina. No se deben usar ganciclovir e imipenem concomitantemente debido al riesgo de convulsiones, a menos que el beneficio potencial supere dicho riesgo.

DATOS FARMACÉUTICOS

Cada vial contiene 250 mg de imipenem anhidro como 265,1 mg de imipenem monohidrato y 250 mg de cilastatina como 265,4 mg de cilastatina sódica. Además, cada vial contiene 18,7 mg de sodio (0,82 mmol/mEq).

Cada vial contiene 500 mg de imipenem anhidro como 530,2 mg de imipenem monohidrato y 500 mg de cilastatina como 530,8 mg de cilastatina sódica. Además, cada vial contiene 37,6 mg de sodio (1,63 mmol/mEq).

Excipientes: hidrogenocarbonato de sodio.

Estabilidad:

- Vial: no conservar a temperatura superior a 25 °C. Mantener el vial en el embalaje exterior hasta inmediatamente antes de su uso para protegerlo de la luz.
- Vial reconstituido: la estabilidad de la solución reconstituida con suero fisiológico es de 10 horas a temperatura ambiente y de 48 horas si permanece refrigerado, y si la reconstitución se realiza con suero glucosado al 5% la solución permanece estable 4 horas a temperatura ambiente y hasta 24 horas a 2-8 °C.
- Solución diluida: las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente. El intervalo de

tiempo entre el comienzo de la reconstitución y el final de la perfusión intravenosa no debe exceder las dos horas.

Incompatibilidades: imipenem/cilastatina es químicamente incompatible con lactato y no se debe reconstituir con diluyentes que contengan lactato. Sí se puede, sin embargo, administrar a través de una vía por la cual se perfunde una solución de lactato. Tampoco se debe mezclar o añadir físicamente a otros antibióticos en la misma perfusión.

No se debe administrar conjuntamente mediante infusión en "Y" con los siguientes fármacos: alopurinol, fluconazol, idarubicina, meperidina, nutrición parenteral total y sargramostim.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 16/10/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Arístegui J, Corretger JM, Fortuny C, Gatell JM, Mensa J. Guía de terapéutica antimicrobiana en Pediatría, 2007-2008. 2.ª ed. Madrid: Editorial Antares; 2007.
- Blumer JL. Pharmacokinetic Determinants of Carbapenem Therapy in Neonates and Children. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(8):733-7.
- Ficha técnica de imipenem/cilastatina Prenepem Farmedical. En: Farmedical [en línea] [consultado el 27/01/2013]. Disponible en: <http://www.farmedicalcorp.com/files/prepenem.pdf>
- Freij BJ, McCracken GH Jr, Olsen KD, *et al.* Pharmacokinetics of Imipenem-Cilastatin in Neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;27(4):431-5.
- Imipenem and cilastatin (Primaxin®). Drugs@FDA, USA. FDA approved drug products consultado el 28/01/2013]. Disponible en www.fda.gov
- Manrique Martínez J, Saavedra-Lozano JA, Gómez Campderá G, Álvarez Calatayud. Guía de Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas en Urgencias Pediátricas. 3.ª ed. Madrid: Editorial Abbott, Drugpharma; 2010.
- Mensa J. Guía terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- Phelps SJ, Hak EB, Crill CM. The teddy bear book: Pediatric Injectable Drugs. 8.ª edición. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists; 2007.
- Pickering LK (ed). Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29.ª edición. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012.
- Prospecto de Tienam® [en línea]. Madrid, España. Vademécum; marzo 2012 consultado el 27/01/2013]. Disponible en: http://www.vademecum.es/medicamento-tienam+iv_prospecto_57329
- Reed MD, Kliegman RM, Yamashita TS, *et al.* Clinical Pharmacology of Imipenem and Cilastatin in Premature Infants During the First Week of Life. *Antimicrob Agents Chemother.*

1990;34(6):1172-7.

- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

Fecha de actualización: octubre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).