



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Área de Uso Racional de Medicamentos**

**INFORME TECNICO 11-2005
IMIPENEN-CILASTATINA 500/500 mg INYECTABLE**

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	Instituto Especializado de Salud Materno Perinatal (IESMP)
Medicamento Solicitado:	Imipenem 500 mg ampolla
Alternativas del PNME 2002:	No consigna en la solicitud
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Tratamiento de Sepsis Nosocomial
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adultos:	No consigna
b) Pediatría:	20 mg/kg/dosis cada 12 h
Número de casos estimados bimestre:	Abr-May-Jun 2004 No consigna
Cantidad solicitada para un bimestre:	Abr-May-Jun 2004: No consigna

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2002:	Meropenem 500 mg Ampolla Ceftriaxona 1000 mg Ampolla Ceftazidima 1000 mg Ampolla
ATC:	J01DH51 CARBAPENEN/Imipenem con inhibidor enzimático
Grupo Terapéutico OMS:	6. ANTIINFECCIOSOS/ Betalactámicos
Precio de venta unitario:	El IESMP no reporta costo en la solicitud del medicamento. Se considerará el precio de la Base SISMED: S/ 85.123.



”Año de la Infraestructura para la integración”

Dosis Diaria Definida: 2g (parenteral)

- Imipenem/cilastatina es considerado un medicamento esencial incorporado en la 13ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,²⁶ en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente¹⁸ se encuentra representando al grupo de carbapenems el meropenem.
- Imipenem/cilastatina es un carbapenem considerado antibiótico de reserva, debido principalmente a su amplio espectro antimicrobiano, que incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobios. En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de ampollas de 500 y 1000 mg de uso intravenoso, no existe la vía oral; se encuentra disponible con 05 Registros Sanitarios vigentes¹⁶ a mayo del presente año:

Medicamento	Registros Sanitarios vigentes		
a) Medicamento solicitado:			
Imipenem	500 mg	Ampolla	05 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio:			
Meropenem	500 mg	Ampolla	04 R. S.
Cefotaxima	500 mg	Ampolla	03 R. S.
Ceftriaxona	1000 mg	Ampolla	46 R. S.
Ceftriaxona	250 mg	Ampolla	04 R. S.
Ceftazidima	1000 mg	Ampolla	18 R. S.
Ceftazidima	250 mg	Ampolla	No existen R. S.

- Imipenem usualmente tiene acción bactericida. En forma similar a otros antibióticos betalactámicos, la actividad antibacteriana de imipenem resulta de la inhibición de la síntesis de los mucopéptidos de la pared celular bacteriana. Actúa adhiriéndose a las proteínas ligadoras de penicilinas, inhibiendo de esta forma la síntesis de la membrana celular. Imipenem tiene fuerte afinidad por las proteínas ligadoras de penicilinas (PLPs) de organismos susceptibles, incluyendo PLPs 1a, 1b, 2, 4, 5 y 6 de *Escherichia coli*; PLPs 1a, 1b, 2, 4, y 5 de *Pseudomonas aeruginosa*; y PLPs 1, 2, 3, y 4 de *Staphylococcus aureus*. En bacterias gramnegativas, imipenem tienen una gran afinidad por PLP 2 y baja afinidad por PLP 3. Lo cual resulta en la formación de esferoplastos o células elipsoidales sin formación de filamentos. Debido a que imipenem también tiene una alta afinidad por las PLPs 1a y 1b de estos organismos, los esferoplastos se rompen rápidamente. Imipenem también penetra la membrana de otras bacterias



”Año de la Infraestructura para la integración”

gramnegativas y accede a las PLPs más rápidamente que los otros antibióticos β -lactámicos disponibles.^{3, 10}

- La acción antibacteriana de imipenem/cilastatina es principalmente bactericida, sin embargo también puede ser bacteriostático. Su actividad depende del organismo, penetración tisular, dosis y tasa de crecimiento del organismo. Las indicaciones se restringen al tratamiento de infecciones hospitalarias severas ocasionadas por *Pseudomonas spp* o y *Acinetobacter spp* multiresistentes.^{25, 26}
- La dosis usual en adultos de peso hasta 154 lb. (70 kg) es de 250mg a 1 g por infusión intravenosa cada 6 a 8 horas. La dosis máxima administrada puede alcanzar los 4g/día o 50 mg/kg/día (la que sea la menor) en infecciones severas. En niños la dosis usual es de 15 a 25 mg/kg cada 6 horas. En Insuficiencia renal con depuración de creatinina entre 6 - 20 ml/min/1.73m², la dosis usual para la mayoría de patógenos es de 125-250 mg intravenoso cada 12 horas. Cuando la depuración de creatinina es menor o igual a 5 ml/min/1.73m² imipenem no se recomienda hasta que no se inicie hemodiálisis.^{3, 10}
- Imipenem/cilastatina esta considerado como Categoría C por la FDA. Los estudios en ratones, ratas y conejos, utilizando dosis hasta 33 veces superiores a las terapéuticas humanas, no han demostrado que imipenem, cilastatina o la combinación de ambos cause efectos adversos sobre el feto. Estudios en monos cynomolgus embarazados, con bolos intravenosos de 40 mg/kg de peso corporal al día ó 160 mg/kg/día por vía subcutánea resultó en toxicidad materna, incluyendo emesis, inapetencia, pérdida de peso, diarrea, aborto y muerte. Ninguna toxicidad significativa se observo cuando se administro dosis subcutáneas de 180mg/kg/día a las monas no embarazadas. No se conoce si imipenem/cilastatina se distribuye en leche materna. Sin embargo problemas en humanos no han sido reportados²³.
- Los efectos adversos de imipenem/cilastatina son de origen diverso (alérgico, toxicidad local, efectos sobre la flora intestinal, etc.). En general son leves y transitorios y están relacionados con los efectos producidos por otros antibióticos betalactámicos. Sin embargo la incidencia de convulsiones es más alta y se reporta entre 1.5-2%. El riesgo de convulsiones se incrementa en pacientes que reciben más de dos gramos de imipenem por día, en aquellos con desordenes convulsivos preexistentes y pacientes con función renal deteriorada. Entre el 5% y el 50% de los pacientes experimentan algún tipo de efectos adverso, aunque sólo entre el 2% y el 10% padecen efectos de cierta intensidad. Los efectos secundarios más frecuentes son reacciones de hipersensibilidad/dermatológicas como shock anafiláctico, eritema multiforme exudativo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica; digestivas como diarrea, colitis, nauseas,



"Año de la Infraestructura para la integración"

vómitos, hematológicas como candidiasis. trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia. granulocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica; a nivel hepático: elevación transitoria de enzimas hepáticas y bilirrubina; renales como nefritis intersticial reversible y aumento transitorio del nitrógeno ureico y de la creatinina; a nivel del sistema nervioso central: cefalea, mareos, convulsiones y fatiga. Las alteraciones cardíacas (arritmias) son raras y se deben principalmente a una mala administración endovenosa.^{1, 2, 3, 7, 10, 23, 25} La reacción adversa local más frecuente son dolor en el punto de inyección y flebitis. El Imipenem causa con más frecuencia crisis convulsivas comparado con el meropenem, sobre todo en pacientes con meningitis: 1.5% contra 0.5% (1). El resto de efectos secundarios son bastante parecidos.^{1, 2, 3, 7, 10, 23, 25}

- Un ECA multicéntrico, controlado y randomizado que compara la eficacia y tolerabilidad del meropenem con el imipenem en infecciones nosocomiales severas. Encontró respuesta clínica de 87% con meropenem y 74% con imipenem, la respuesta bacteriológica fue de 79% para el meropenem y 71% para el imipenem. Los efectos adversos con el meropenem estuvieron presentes en el 17% contra el 15% con el imipenem¹².
- Un estudio clínico, multicéntrico, controlado y randomizado que compara la eficacia y seguridad del meropenem con imipenem en neumonías adquiridas en la comunidad. Hubo respuesta clínica favorable en 89% de pacientes que recibieron meropenem y 90.9% con imipenem. Los efectos adversos estuvieron presentes en 4.2% de los que recibieron meropenem y en 11% del grupo de imipenem, ninguno de estos eventos fue considerado serio.⁴
- Otro estudio clínico, multicéntrico, controlado y randomizado que compara la eficacia y seguridad del meropenem con imipenem en infecciones intrabdominales. Considera que hubo respuesta clínica favorable en 98% de los recibieron meropenem y en 96% de los que recibieron imipenem. La respuesta bacteriológica fue satisfactoria en el 95 y 96% respectivamente. Con meropenem el 26% de pacientes presentaron efectos adversos y el 40% con imipenem.⁶
- Romanelli et al en su estudio clínico, multicéntrico, controlado y randomizado que compara la eficacia y seguridad del meropenem con ceftazidima en infecciones del tracto urinario y respiratorias bajas. Concluye que no hubo diferencias significativas en la respuesta clínica en ITU entre meropenem (93-100%) y ceftazidima (94-95%), ni en la respuesta clínica en infecciones respiratorias bajas meropenem (93%) y ceftazidima (92%). Ambos tratamientos fueron bien tolerados.²¹



”Año de la Infraestructura para la integración”

- Manes et al, concluyeron que no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con meropenem y los que recibieron imipenem en términos de incidencia de infección pancreática (11.4% versus 13.6%) y la respuesta clínica. Meropenem es tan efectivo como imipenem en prevenir las complicaciones sépticas de los pacientes con pancreatitis aguda severa.¹⁵
- Kuo et al concluyeron de acuerdo a los datos de seguridad y eficacia encontrados en su estudio, que meropenem es bien tolerado y tan efectivo como la monoterapia estándar con imipenem en pacientes sépticos. Meropenem e Imipenem fueron altamente efectivos para el tratamiento de pacientes sépticos con similares efectos adversos.¹⁴
- La revisión de Brink et al⁵ respecto al uso apropiado de los carbapenems establece lo siguiente con respecto al uso de imipenem/cilastatina y de meropenem:
 - **Usos apropiados:**
 - Tratamiento de infecciones nosocomiales en el paciente críticamente enfermo o en la unidad de cuidados intensivos, especialmente cuando ningún otro antibiótico es conveniente o esta disponible, en este caso cualquiera de estos dos agentes puede ser utilizado como terapia empírica para las infecciones nosocomiales severas, basados en el conocimiento de los datos de resistencia bacteriana de cada unidad. Es conveniente el uso como terapia de primera línea cuando el tratamiento contra microorganismos gramnegativos ha fracasado. Pueden ser convenientes cuando fracasa el tratamiento con antibióticos de primera línea en infecciones por bacterias gramnegativas.
 - Estos medicamentos deben idealmente ser usados como terapia antibiótica específica contra los microorganismos aislados mediante cultivo, y ser prescritos de acuerdo a los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica.
 - Necesarios en la terapia antibiótica de ciertas condiciones en las cuales existe infección crónica por pseudomonas multiresistentes, como bronquiectasia, fibrosis quística e inmunodeficiencia. Cuando estos agentes se usen para la terapia de pacientes infectados por pseudomona, esto debe hacerse considerando los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad. En ningún caso serán considerados como terapia de primera línea.
 - Aunque no se considera como terapia inicial en la mayoría de los casos estos agentes pueden ser considerados para el tratamiento de sepsis en paciente neutropénico, en ciertos hallazgos de la sepsis



"Año de la Infraestructura para la integración"

abdominal severa y en meningitis. El carbapenem recomendado para el tratamiento de meningitis es meropenem.

- **Usos inapropiados:**
 - Ninguno de estos agentes es indicado para el tratamiento de rutina de la otitis media, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, profilaxis quirúrgica o tratamiento de primera línea de las infecciones adquiridas en la comunidad, como neumonía, infecciones urológicas o ginecológicas.
 - Aunque estos dos agentes tienen espectro sobre las bacterias grampositivas, estas no están indicadas para el tratamiento de las sepsis nosocomial o de la comunidad asociado a gérmenes grampositivos.
 - Innecesario uso de carbapenemss, principalmente en infecciones multiresistentes o de difícil tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como las ocasionadas por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp, etc.
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de cefalosporinas en el tratamiento de infecciones por gérmenes susceptibles se encuentran:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación de imipenem/cilastatina en adultos oscila entre 1 – 4 g/día, ^{1, 2, 3, 7, 10, 23, 25} con un costo diario* que oscila entre S/. 170.426 a 681.704 y del tratamiento promedio (1 semana) entre S/. 1192.982 y S/. 4771.928.
 - La dosificación de meropenem es de 3 g/día, con un costo diario† de S/. 568.548 y del tratamiento promedio (1 semana) de S/. 3979.836.
 - La dosificación de ceftazidima oscila entre 2-3 g/día, excepcionalmente alcanza 6 g/día, con un costo diario‡ que oscila entre S/. 8.786 a 7.716 y del tratamiento promedio (1 semana) entre S/. 17.572 – S/. 26.358.

* Costo de Imipenem 500 mg = S/. 85.123 (MINSAL¹⁹)

† Costo de Meropenem 500 mg = S/. 94.758 (MINSAL¹⁹)

‡ Costo de Ceftazidima x 1g = S/. 8.786 (ESSALUD), S/. 9.98 (MINSAL¹⁹).



"Año de la Infraestructura para la integración"

- En el tratamiento de infecciones por microorganismos susceptibles en pacientes adultos, ceftazidima es más costo efectiva que imipenem/cilastatina y meropenem.
- Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: No ha sido especificado en la solicitud del IESMP.
- Coste estimado anual: No se puede analizar el costo de esta adquisición debido a que no se ha consignado ni la cantidad, ni el precio en la solicitud.

III. CONCLUSIONES

1. En el país existen registros sanitarios vigentes y disponibilidad en el mercado de imipenem/cilastatina 500 mg, así como de meropenem y de ceftazidima los cuales son considerados antibióticos de reserva; meropenem y ceftazidima se encuentran incluidos en el PNME 2002, meropenem tiene idéntico espectro antimicrobiano, ceftazidima cubre muchas de las situaciones y debería ser utilizadas como primera elección en infecciones severas con gérmenes susceptibles, en adultos, neonatos y mujeres embarazadas (en donde su uso es más seguro).
2. Los protocolos de uso de imipenem/cilastatina en el tratamiento de infecciones moderadas o severas por gérmenes susceptibles en adultos y pacientes pediátricos, la sitúan generalmente como tratamiento de segunda o tercera línea. La seguridad de imipenem es similar a la de meropenem.
3. Ceftazidima es una alternativa de mejor costo-eficacia que Imipenem/cilastatina y meropenem, cuando se administran en dosis equivalentes, para infecciones por gérmenes susceptibles. Sin embargo entre Meropenem e Imipenem, habiéndose establecido eficacia similar y resistencia cruzada, las consideraciones deben darse en base al costo, según los precios de la base del SISMED, actualmente meropenem es más costoso que imipenem en S/. 9.635 por cada ampolla de 500 mg de imipenem/cilastatina, lo que nos da una diferencia a dosis idénticas de aproximadamente S/. 404.67 por cada tratamiento de una semana de duración.
4. Por las razones descritas anteriormente, de conformidad con el artículo 2º de la Resolución Ministerial 611-2004/SA, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

Imipenem/cilastatina 500 mg ampollas, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Materno Perinatal, se encuentra justificada.

5. Sin embargo cabe resaltar que esta solicitud al tratarse de una disminución significativa del costo (de conformidad con el Art. 3 inciso b de la Resolución Ministerial 611-2004/MINSA) debió realizarse en forma previa a la adquisición de **Imipenem/cilastatina 500 mg ampolla**.
6. Con respecto a la solicitud presentada por el Instituto de Salud Materno Perinatal es importante resaltar que dicho documento no contiene datos como cantidad adquirida, precios de adquisición, asimismo que la bibliografía anexada no sustenta adecuadamente la opinión emitida por el Comité Farmacológico.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Agence Nationale d'accréditation et d' Evaluation en Santé, guidelines Department.
2. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en mayo del 2005.
3. American Society of Health-System Pharmacist. *Pharmacist Drug Handbook 2001*. Imipenem. Pag 594-596 y 721-723.
4. Bartoloni A, Strohmeyer M, Corti G, Buonomini MI, Franchino L, Romanelli G, Moretti AM, De Vizzi GB, Petraglia A, Mancini P, Atzeni R, Fogliani V, Giura R, Paradisi F. Multicenter randomized trial comparing meropenem (1.5 g daily) and imipenem/cilastatin (2 g daily) in the hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Drugs Exp Clin Res*. 1999;25(6):243-52.
5. Brink AJ, Feldman C et al. Grolman DC. Apropiate use of carbapenems. *SAMJ* 2004, 94(10):S57-S61.
6. Brismar B, Malmborg AS, Tunevall G, Lindgren V, Bergman L, Mentzing LO, Nystrom PO, Ansehn S, Backstrand B, Skau T, et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 1995;35(1):139-48.
7. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British Nacional Formulary N° 49. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado 25 mayo 2005.
8. Dartnell GA, Pope JK, Wasiak J. ISDB WHO Section Review. The cefalosporins and imipenem with cilastatin. disponible en http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/expcom14/sectionreview/cefalosporins/cefalosporins_ISDBreview_17dec04.pdf
9. Deaney N B, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 37(5): 975-986.
10. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en mayo del 2005.
11. Essalud. Base de precios licitación II-2004.
12. Garau J, Blanquer J, Cobo L, Corcia S, Daguerre M, de Latorre FJ, Leon C, Del Nogal F, Net A, Rello J. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997 Nov;16(11):789-96.
13. Gilbert D, Moellering R, Sande M. The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003 (33th Edition).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

14. Kuo BI, Fung CP, Liu CY. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of sepsis in Chinese patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 20 00 May;63(5):361-7.
15. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. Pancreas. 2003;27(4):e79-83.
16. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
17. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2002. .
19. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Marzo 2005.
20. Prasad K, Singhal T, Jain N, Gupta PK Cefalosporinas de tercera generación versus antibióticos convencionales para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>.
21. Romanelli G, Cravarezza P. Intramuscular meropenem in the treatment of bacterial infections of the urinary and lower respiratory tracts. Italian Intramuscular Meropenem Study Group. J Antimicrob Chemother. 1995;36 Suppl A:109-19.
22. Schedule of Pharmaceutical Benefits for Approved Pharmacists and Medical Practitioners. Effective 1 December 2004.
23. USP DI 2002- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
24. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
25. World Health Organization 2001. WHO Model Prescribing Information. Drugs used in bacterial infections.
26. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N° 13.

AVL/SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

