

QUÈ APORTA DORIPENEM AL GRUP DE CARBAPENEMS?

Jan Thomas De Pourcq, farmacèutic resident de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Eduarne Fernández de Gamarra Martínez, farmacèutica adjunta de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Anna Feliu Ribera, farmacèutica adjunta de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Resum

Els carbapenems, antibiòtics d'ús hospitalari, són els β -lactàmics amb l'espectre d'acció més ampli. Disposen d'un mecanisme d'acció bactericida contra molts patògens grampositius i gramnegatius, aerobis i anaerobis.

El paràmetre més important a l'hora de predir l'eficàcia bacteriològica i clínica dels antibiòtics carbapenèmics és el temps durant el qual la concentració plasmàtica de fàrmac lliure excedeix la concentració mínima inhibidora (CMI) del patògen que causa la infecció.¹

La infusió prolongada dels carbapenems, i d'altres antibiòtics, permet optimitzar el temps durant el qual s'aconsegueix que la concentració del fàrmac superi la CMI.

Entre els antibiòtics carbapenèmics, el doripenem és l'únic aprovat per l'administració en infusió prolongada (4 hores). Això és possible gràcies al fet que, una vegada dissolt, és més estable i que, a mesura que es perllonga el temps d'infusió, es potencia la seva eficàcia clínica davant microorganismes amb CMI superior a 4 $\mu\text{g/ml}$.²

Paraules clau: Doripenem, imipenem, ertapenem, meropenem.

Introducció

Els carbapenems són els β -lactàmics amb l'espectre d'acció més ampli. Deriven dels β -lactàmics, en els

quals un àtom de carboni substitueix l'àtom de sofre en la posició 1.

Aquests antibiòtics presenten un efecte bactericida contra molts patògens grampositius i gramnegatius, aerobis i anaerobis.

Els carbapenems, com la resta de β -lactàmics, actuen mitjançant la unió a les proteïnes que s'uneixen a la penicil·lina (PBP, de l'anglès *penicillin-binding proteins*). Aquesta unió impedeix que el bacteri continuï amb el procés de transpeptidació de les cadenes de peptidoglicà i impedeix, per tant, la formació de la paret bacteriana. La diferència entre els diversos carbapenems radica en l'afinitat diferent per les PBP.

A diferència d'altres β -lactàmics, els carbapenems són estables enfront de la majoria de beta lactamases.

El primer carbapenèmic va ser la tienamicina, aïllada de *Streptomyces cattleya*. L'imipenem, derivat de la tienamicina, va ser el primer carbapenèmic d'ús clínic (1987) i no va ser fins a l'any 1997 que es va comercialitzar el meropenem. Finalment, l'ertapenem i el doripenem no van arribar al mercat fins al 2002 i el 2008, respectivament.

Espectre d'acció

Els carbapenems es consideren antibiòtics d'ampli espectre i, tot i que hi ha algunes diferències, l'espectre d'acció de tots ells coincideix bastant.

Cal destacar la diferència entre l'ertapenem i la resta de carbapenems. L'activitat de l'ertapenem contra els bacils gramnegatius no fermentadors és limitada, mentre que els altres sí que són actius contra aquests patògens. La taula 1 mostra els microorganismes que generalment són susceptibles a l'imipenem, el meropenem i el doripenem.

Taula 1. Microorganismes susceptibles a l'imipenem, el meropenem i el doripenem

Grampositius aerobis i facultatius	<i>Staphylococcus aureus</i> SM, estafilococs coagulasa negatiu SM, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Bacillus</i> sp., <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Tsakamuraella paurometabola</i> , <i>Actinomadura madurae</i> , <i>Streptomyces griseus</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>
Gramnegatiu aerobis, microaeròfils i facultatius	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Achromobacter</i> spp., <i>Roseomonas</i> sp., <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Aeromonas</i> sp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella</i> spp., <i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>Escherichia coli</i> BLEA, <i>Serratia</i> sp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella</i> sp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter fetus</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , enterobacteris
Anaerobis	Cocs grampositius, <i>Clostridium</i> spp., <i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Actinomyces</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp., <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Veillonella</i> spp.

Taula 2. Diferències d'activitat entre els carbapenems.

Microorganismes	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Grampositius aerobis				
<i>Enterococcus faecalis</i>	S	S/R	R	S/R
<i>Enterococcus faecium</i>	R	R	R	R
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S	S/R	NI
Gramnegatiu aerobis				
<i>Acinetobacter</i> sp.	S/R	S/R	R	S/R
<i>Burkholderia cepacia</i>	R	S	R	S/R
<i>Flavobacterium</i> sp.	R	R	NS	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S	S	R	S
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	R	R	R	R
<i>Escherichia coli</i> KPC+	S/R	S/R	R	R
<i>Yersinia enterocolitica</i>	S	NI	NI	NI
<i>Pasteurella multocida</i>	S	NI	S	NI
<i>Legionella</i> sp.	R	R	R	R

S = generalment eficaç o > 60% susceptible; R = no eficaç clínicament o < 30% susceptible; S/R = no hi ha assaigs clínics o 30%-60% susceptible; NI = sense informació

En la taula 2 es mostren les diferències d'activitat entre els carbapenems.⁴

Selecció de resistències

En termes generals, els mecanismes principals de resistència a antibiòtics en bacteris gramnegatiu són 1) la modificació i la desactivació de l'antibiòtic per hidròlisi enzimàtica (p. ex. beta-lactamases); 2) la disminució de la permeabilitat de la membrana externa a l'antibiòtic a causa de la disminució en l'expressió de porines; 3) l'augment de l'expulsió de l'antibiòtic per l'activació de les bombes de flux; i 4) la modificació o mutació de la diana de l'antibiòtic.⁵

La resistència als carbapenems en bacteris gramnegatiu es deu, generalment, a la combinació de dos o més mecanismes de resistència i poques vegades es deu a l'acció d'un mecanisme únic. La combinació més freqüent és la producció d'una beta lactamasa i la disminució de la permeabilitat de la membrana externa per la pèrdua de porines. Les beta lactamases implicades en la resistència han estat principalment les de tipus A i les carbapenemases.

La resistència als antibiòtics carbapenèmics és poc freqüent en la família de les enterobacteriàcies. En canvi, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* són, amb més freqüència, resistents als carbapenems.

Un dels avantatges que presenta el doripenem res-

pecte a altres fàrmacs del grup és el baix potencial de selecció de resistències *in vitro*. Per exemple, alguns treballs han demostrat que el tractament d'infeccions causades per *Pseudomonas aeruginosa* amb doripenem i un aminoglicòsid, amb CMI altes per als carbapenèmics, pot estar associat a un risc més baix de selecció de resistències. No s'ha estudiat el potencial de desenvolupament de resistències *in vivo*.⁶

També s'ha postulat que les infusions perllongades d'antimicrobians podrien influir en l'aparició de resistències. A l'hora d'estudiar aquest efecte cal tenir en compte quatre factors: el fàrmac, el seu mecanisme d'acció, la dosi i el temps d'infusió.⁷

Els efectes de les infusions prolongades de doripenem també s'han estudiat *in vivo* en el tractament d'infeccions produïdes per soques de *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemases.⁸ L'augment en la freqüència d'aparició de resistències enfront d'aquestes soques és preocupant, i això incrementa l'interès per trobar alternatives de tractament. En el treball de Bulik *et al.* s'avalua l'eficàcia del doripenem, en dosis d'1 i 2 g i en infusió prolongada, en models murins immunocompetents i amb neutropènia. En els primers es van observar reduccions estadísticament significatives en el nombre d'unitats formadores de colònies, i en els immunosuprimits les dosis d'1 i 2 g van aconseguir un efecte bacteriostàtic en les soques amb CMI \geq 8 µg/ml.

En general, les estratègies actuals per controlar la resistència als carbapenems i als antibiòtics als hospi-

tals es continuen basant en l'aplicació estricta de les barreres de contacte i el rentat de mans, juntament amb una política antibiòtica adequada.

Característiques farmacològiques

Els carbapenems presenten resistència a la degradació per les beta-lactamases bacterianes més habituals i són actius enfront un alt percentatge de microorganismes resistents a altres antibiòtics β -lactàmics.

L'imipenem s'administra conjuntament amb la cilastatina sòdica, un inhibidor enzimàtic de la dehidropeptidasa I humana que bloqueja el metabolisme de l'imipenem en el tracte urinari i n'augmenta la concentració. La relació ponderal de l'imipenem i la cilastatina sòdica és de 1:1. A la taula 3 es poden veure alguns paràmetres farmacocinètics.

Eficàcia clínica

El paràmetre principal per predir l'eficàcia clínica és el temps que la concentració d'antibiòtic és superior a la concentració mínima inhibidora ($T > CMI$). Per tal d'obtenir l'efecte bactericida, el $T > CMI$ ha de ser com a mínim d'un 40%.

En els assaigs clínics, el doripenem ha demostrat que no és menys eficaç que:

- el meropenem en el tractament d'infeccions abdominals complicades. Així, en aquest cas, el doripenem no aportaria cap benefici;

- la levofloxacina (250 mg diaris) en el tractament d'infeccions complicades del tracte urinari, incloent-hi la pielonefritis. En les guies de pràctica clínica es recomana l'ús de l'imipenem o el meropenem com a primera opció en el tractament de les infeccions complicades del tracte urinari, i les fluoroquinolones es deixen com alternatives. Així, en aquest cas, el doripenem no aportaria cap benefici respecte als altres carbapenems;
- la piperacil·lina / tazobactam i l'imipenem en el tractament de la pneumònia nosocomial, incloent-hi la pneumònia associada a ventilació mecànica. L'avantatge principal del doripenem és que és més actiu contra *Pseudomonas aeruginosa* i la infusió en 4 hores permet augmentar el $T > CMI$. En aquesta situació, el doripenem podria ser més eficaç que la resta de carbapenems.

En la taula 4 es poden veure les diferències de les indicacions aprovades per als carbapenems.

Seguretat

Els carbapenems produeixen principalment dolor en el lloc d'injecció, diarrea, exantema, nàusees (sobretot en el cas de l'imipenem i també de l'ertapenem), vòmits i prujja.

El conjunt d'efectes adversos és bastant similar per a tots aquests fàrmacs, excepte els efectes en el sistema nerviós central. El risc de convulsions és més alt en el cas de l'imipenem, mentre que els altres carbapenems tenen una incidència de convulsions escassa.

Taula 3. Característiques farmacocinètiques dels carbapenems

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
% UPP	20%	2%	92%-95%	8,1%
Metabolisme	Hidròlisi de l'anell β lactàmic per la dehidropeptidasa I	Hidròlisi de l'anell β lactàmic per la dehidropeptidasa I	Hidròlisi de l'anell β lactàmic per la dehidropeptidasa I	Hidròlisi de l'anell β lactàmic per la dehidropeptidasa I
Vd (l/kg)	0,23-0,31	0,25	0,11	0,24
$T_{1/2}$	1h	1 h	4h	0,93h
Eliminació	Renal	Renal	Renal	Renal

Taula 4. Indicacions aprovades per l'EMA i l'AEMPS.

Indicació	Imipenem ⁹	Meropenem ¹⁰	Ertapenem ¹¹	Doripenem ¹²
Pneumònia nosocomial		X		X ^{13,14}
Infeccions intraabdominals complicades	X	X		X ¹⁵
Infeccions urinàries complicades	X	X		X ¹⁶
Infeccions ginecològiques	X	X	X ¹⁷	
Infeccions de la pell i les parts toves	X	X		
Infeccions òssies	X			
Meningitis		X		
Septicèmia	X			
Tractament empíric de la neutropènia febril		X		
Infeccions de les vies respiratòries inferiors	X	X		
Endocarditis	X			
Infeccions intraabdominals			X ¹⁸	
Pneumònia adquirida a la comunitat			X ^{19,20}	
Profilaxi d'infecció en ferida quirúrgica després de cirurgia colorectal programada				X
Infeccions del peu en persones diabètiques, que afecten la pell i les parts toves			X ²¹	

Per a més informació es recomana consultar els protocols de la Societat Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica²² (SEIMC) i de la Societat Americana de Malalties Infeccioses²³ (IDSA).

Està contraindicat l'ús d'antibiòtics carbapenèmics en cas d'al·lèrgia provada a cefalosporines i penicil·lines, a causa de l'al·lèrgia creuada.

Els fàrmacs carbapenèmics, com altres β -lactàmics, poden alterar diverses proves de laboratori i causar increments transitoris en marcadors hepàtics (ALT, LDH i FA) o alteracions hematològiques (leucopènia, eosinofília o trombocitosi).

Posologia

Per a l'imipenem i el meropenem, la posologia depèn de factors com la localització de la infecció, la gravetat, el patògen, l'activitat renal i el pes del pacient. Per a l'ertapenem i el doripenem, la posologia és fixa, independentment d'aquests factors.

La dosi d'imipenem per a un adult amb activitat renal normal i un pes superior a 70 kg és de 500 mg cada 6 hores o bé 1 g cada 6 o 8 hores.

La dosi usual de meropenem és de 500 mg o 1 g cada 8 hores i en alguns casos, com les infeccions broncopulmonars en la fibrosi quística i la meningitis bacteriana aguda, es recomanen dosis de 2 g cada 8 hores.

La dosi d'ertapenem per als adults i adolescents (de 13 a 17 anys d'edat) és d'1 g un cop al dia.

La dosi recomanada de doripenem és de 500 mg cada 8 hores.

Els carbapenèmics no es metabolitzen en el fetge i s'eliminen per via renal. Aquests fàrmacs no necessiten ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica, però sí en cas d'insuficiència renal.

Es recomana consultar la fitxa tècnica i ajustar la dosi segons l'activitat renal.

Administració

Els carbapenems s'administren en infusió intravenosa (veure taula 5). Als Estats Units està autoritzada l'administració intramuscular d'imipenem i ertapenem.

L'imipenem, el meropenem i el doripenem són estables en sèrum fisiològic i en sèrum glucosat al 5%. L'ertapenem només és estable en sèrum fisiològic.

El fet que el doripenem sigui estable a temperatura ambient durant 12 hores en NaCl 0,9% i durant 4 hores en dextrosa 5%, una vegada diluït i preparat per a la infusió, permet plantejar temps perllongats d'infusió.¹ Una infusió de 4 hores pot ser més adequada en infeccions per patògens menys sensibles.

Cal considerar la pauta de infusió de 4 hores en infeccions greus.

Estudis d'infusió perllongada de doripenem

Es va estudiar la farmacocinètica, la seguretat i la tolerabilitat del doripenem en voluntaris sans, amb pautes de 500 mg en infusió d'1 hora, 500 mg i 1.000 mg en infusió de 4 hores. Es va evidenciar un comportament farmacocinètic lineal i es va observar bioequivalència en les àrees sota la corba (AUC) per a les dosis de 500 mg administrades en 1 i 4 hores. També es va comprovar que l'AUC i la $C_{\text{màx}}$ van augmentar proporcionalment amb les dosis de 500 mg i 1.000 mg (administrades ambdues en 4 hores). Totes les pautes eren acceptablement segures i es van tolerar bé.²⁴

Per estudiar els paràmetres PK/PD s'utilitzen dades farmacocinètiques obtingudes d'estudis de fase I per optimitzar els esquemes de dosificació en els estudis de fase II i III. Així, l'eficàcia i la seguretat de diverses pautes de dosificació de doripenem han estat confirmades en assajos de fase III. A partir dels resultats obtinguts en els estudis de fase I es va proposar un esquema posològic de doripenem amb dosis de 500 mg cada 8 hores en infusió de 4 hores per optimitzar els paràmetres PK/PD en la pneumònia associada al ventilador. Cal tenir en compte que en aquests casos la prevalença de patògens multi-resistents amb una CMI alta és considerable.²⁵

En un estudi de fase III en què participaren 531 pacients amb pneumònia associada al ventilador, el tractament amb doripenem 500 mg cada 8 hores, administrat en infusió de 4 hores, va demostrar la seva eficàcia clínica i que no era menys eficaç que el tractament amb imipenem i cilastatina (es va comparar amb dos esquemes posològics: imipenem 500 mg/6 h en infusió de 30 minuts i imipenem 1.000 mg/8 h en infusió de 60 minuts). Les taxes de curació dels malsalts infectats per *Pseudomonas aeruginosa* van ser més altes amb el doripenem que amb el tractament amb imipenem i cilastatina, encara que la diferència no va ser estadísticament significativa.¹³

Interaccions

Els carbapenems no es metabolitzen pel citocrom P450 i presenten un grau d'interaccions baix.

Els antibiòtics carbapenèmics, especialment el meropenem, poden reduir les concentracions sèriques d'àcid valproic. El mecanisme de la interacció no ha estat ben caracteritzat. No es recomana l'administració conjunta.

Taula 5. Formes d' administració dels carbapenems.

Fàrmac	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Preparació	100 ml SF-SG5%	50-100 ml SF-SG5%	50 ml SF	100 ml SF-SG5%
Temps d'administració	500 mg en 20-30 min 1 g en 40-60 min	15-30 min	30 min	1-4 h

El probenecid competeix amb el doripenem per la secreció tubular renal i en redueix l'aclariment renal.

Contraindicacions

A banda de la hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients, a qualsevol carbapenèmic o hipersensibilitat greu (p. ex., reacció anafilàctica o reacció cutània greu) a qualsevol altre β -lactàmic (p. ex. penicil·lines o cefalosporines), els carbapenèmics no presenten cap contraindicació.

Cost

El cost per dia de tractament amb el doripenem és inferior al del meropenem i superior al de l'ertapenem i l'imipenem (veure taula 6).

Conclusions

El doripenem ha demostrat que és un fàrmac eficaç i segur en el tractament d'infeccions de la pneumònia associada al ventilador, infeccions intraabdominals complicades i infeccions urinàries complicades.

Presenta com a principal avantatge que no es dosifica ni en funció del pes ni de la localització de la infecció i que la seva estabilitat en solució permet administrar-lo en infusions perllongades. L'administració en infusió perllongada permet que el temps per damunt de la CMI sigui més llarg i potencia la seva eficàcia clínica davant microorganismes amb CMI superior a 4 μ g/ml. Aquest fet pot representar un avantatge respecte als altres carbapenèmics en el tractament d'infeccions complicades per *Pseudomonas aeruginosa*. Com a limitació, l'imipenem i el meropenem han demostrat que són eficaços en un ventall més ampli d'infeccions.

Els resultats d'eficàcia i seguretat obtinguts en els diferents estudis, juntament amb les característiques d'estabilitat del fàrmac, donen suport a la proposta d'utilització de doripenem en infusions perllongades en pacients amb infeccions complicades per *Pseudomonas aeruginosa*.

Pel que fa a la seguretat, el doripenem presenta els efectes adversos típics dels carbapenèmics amb una incidència similar a la dels altres carbapenèmics.

El cost del doripenem és superior al de l'imipenem i l'ertapenem, i la seva relació de cost-eficàcia probablement conduirà a un ús restringit d'aquest fàrmac.

Conflicte d'interès:

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Paterson DL, Depestele DD. Doripenem. Clin Infect Dis. 2009;49(2): 291-8.
2. Mazzei T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the carbapenems: focus on doripenem. J Chemother. 2010;22(4):219-25.
3. Martínez MJ, García MI, Sánchez EG, Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28 supl. 2:53-64.
4. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. Guía Sanford: Guía de terapéutica antimicrobiana. Madrid: Editorial Médica AWW, 2010.
5. Suárez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Infectio. 2006;10(2):85-93.
6. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? Drugs. 2009;69(14):1879-901.
7. Louie A, Bied A, Fregeau C, Van Scoy B, Brown D, Liu W et al. Impact of different carbapenems and regimens of administration on resistance emergence for three isogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains with differing mechanisms of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2638-45.
8. Bulik CC, Nicolau DP. In vivo efficacy of simulated human dosing regimens of prolonged-infusion doripenem against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(10):4112-5.
9. Fitxa tècnica de l'imipenem. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57329&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultada l'1 de juliol de 2011]
10. Fitxa tècnica del meropenem. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=60640&fichaCompleta=S>. [Consultada l'1 de juliol de 2011]
11. Fitxa tècnica de l'ertapenem. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000389/WC500033921.pdf. [Consultada l'1 de juliol de 2011]
12. Fitxa tècnica del doripenem. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000891/WC500037148.pdf. [Consultada l'1 de juliol de 2011]
13. Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM, Schroeder E, Lee M, Kaniga K et al. Efficacy and safety of Doripenem versus Piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomised, open-label, multicenter study. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):2113-26.
14. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit Care Med. 2008;36(4):1089-96.
15. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV Doripenem versus Meropenem in adults with complicated intraabdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clin Ther. 2008;30(5):868-83.
16. Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotey P, Hedrich D, Redman R. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(9):3782-92.
17. Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, Ismail M, Hague C, Adeyi B et al. Ertapenem once a day versus piperacillin/tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2003;11:27-37.
18. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM et al. Ertapenem versus Piperacillin-Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. Results of a Double-Blind, Randomized Comparative Phase III Trial. Ann Surg. 2003;237(2):235-45.
19. Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, Woods GL, Carides A; Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. A study evaluating the effica-

Taula 6. Cost comparatiu dels carbapenèmics

	Imipenem 500 mg/6h	Meropenem 1000 mg/8h	Ertapenem 1000 mg/24h	Doripenem 500 mg/8h
Cost del vial (PVP + IVA)	17,50 €	36,98 €	65,96 €	28,64 €
Cost per dia	70,00 €	110,94 €	65,96 €	85,92 €

cy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2002;34:1076-83.

20. Vetter N, Cambronero-Hernandez E, Rohlf J, Simon S, Carides A, Oliveria T, Isaacs R; Protocol 020 Study Group. A prospective, randomized, double-blind, multicenter comparison of parenteral ertapenem vs ceftriaxone for treatment of hospitalized adults

21. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ et al. Ertapenem Once Daily Versus Piperacillin-Tazobactam 4 Times per Day for Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections in Adults: Results of a Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study. Clin Infect Dis. 2002;34:1460-8.

22. Pàgina web de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). <http://www.seimc.org/>. [Consultada l'1 de juliol de 2011]

23. Pàgina web de la Infectious Diseases Society of America (IDSA). <http://www.idsociety.org/>. [Consultada l'1 de juliol de 2011]

24. Cirillo I, Vaccaro N, Turner K, Solanki B, Natarajan J, Redman R. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of doripenem after 0.5-, 1-, and 4-hour infusions in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2009;49(7):798-806.

25. Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG, Bhavnani SM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;63(4):409-14.

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Data de redacció: **Juny 2011**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2011 (1)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Joaquim Esperalba Iglesias. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Rosa Madrudejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>