

QUÉ APORTA EL DORIPENEM AL GRUPO DE LOS CARBAPENEMS?

Jan Thomas De Pourcq, Farmacéutico residente del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Eduarne Fernández de Gamarra Martínez, Farmacéutica adjunta del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Anna Feliu Ribera, Farmacéutica adjunta del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Resumen

Los carbapenems, antibióticos de uso hospitalario, son los β -lactámicos con el espectro de acción más amplio. Disponen de un mecanismo de acción bactericida contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios.

El parámetro más importante en el momento de predecir la eficacia bacteriológica y clínica de los antibióticos carbapenémicos es el tiempo durante el cual la concentración plasmática del fármaco libre excede la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno que causa la infección.¹

La infusión prolongada de los carbapenems, y otros antibióticos, permite optimizar el tiempo durante el cual se consigue que la concentración del fármaco supere la CMI.

Entre los antibióticos carbapenémicos, el doripenem es el único aprobado para la administración en infusión prolongada (4 horas). Esto es posible gracias al hecho que, una vez disuelto, es más estable y que, a medida que se alarga el tiempo de infusión, se potencia su eficacia clínica frente a microorganismos con CMI superior a 4 $\mu\text{g/ml}$.²

Palabras clave: Doripenem, imipenem, ertapenem, meropenem.

Introducción

Los carbapenems son los β -lactámicos con el espectro de acción más amplio. Derivan de los β -lactámicos,

en los cuales un átomo de carbono sustituye al átomo de azufre en la posición 1.

Estos antibióticos presentan un efecto bactericida contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios.

Los carbapenems, como el resto de β -lactámicos, actúan mediante la unión a las proteínas que se unen a la penicilina (PBP, del inglés *penicillin-binding proteins*). Esta unión impide que el microorganismo continúe con el proceso de transpeptidación de las cadenas de peptidoglicano e impide, por tanto, la formación de la pared bacteriana. La diferencia entre los diversos carbapenems radica en la diferente afinidad por las PBP.

A diferencia de otros β -lactámicos, los carbapenems son estables frente a la mayoría de beta lactamasas.

El primer carbapenémico fue la tienamicina, aislada de *Streptomyces cattleya*. El imipenem, derivado de la tienamicina, fue el primer carbapenémico de uso clínico (1987) y no fue hasta el año 1997 que se comercializó el meropenem. Finalmente, el ertapenem y el doripenem no llegaron al mercado hasta el 2002 y el 2008, respectivamente.

Espectro de acción

Los carbapenems se consideran antibióticos de amplio espectro y, aunque hay algunas diferencias, el espectro de acción de todos ellos coincide bastante.

Es necesario destacar la diferencia entre el ertapenem y el resto de carbapenems. La actividad del ertapenem contra los bacilos gramnegativos no fermentadores es limitada, mientras que el resto sí que son activos contra estos patógenos. La tabla 1 muestra los microorganismos que generalmente son susceptibles al imipenem, al meropenem y al doripenem.

Tabla 1. Microorganismos susceptibles al imipenem, el meropenem y el doripenem

Grampositivos aerobios y facultativos	<i>Staphylococcus aureus</i> SM, <i>estafilococos coagulasa negativos</i> 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>Tsukamurella paurometabola</i> , <i>Actinomadura madurae</i> , <i>Streptomyces griseus</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>
Gramnegativos aerobios, microaerofilos y facultativos	<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> , <i>enterobacteris</i>
Anaerobios	<i>Cocos grampositivos</i> , <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.

Tabla 2. Diferencias de actividad entre los carbapenems.

Microorganismos	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Gram positivos aerobios				
<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
Gram negativos aerobios				
<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 = generalmente eficaz > 60% susceptible; R = no eficaz clínicamente o <30% susceptible; S / R = no hay ensayos clínicos o 30% -60% susceptible; NI = sin información

En la tabla 2 se muestran las diferencias de la actividad entre los carbapenems.⁴

Selección de resistencias

En términos generales, los mecanismos principales de resistencia a antibióticos en bacterias gramnegativas son 1) la modificación y la desactivación del antibiótico por hidrólisis enzimática (p. ej. beta-lactamasas); 2) la disminución de la permeabilidad de la membrana externa al antibiótico por causa de la disminución en la expresión de porinas; 3) el aumento de la expulsión del antibiótico por la activación de las bombas de flujo; y 4) la modificación o mutación de la diana del antibiótico.⁵

La resistencia a los carbapenems en bacterias gramnegativas se debe, generalmente, a la combinación de dos o más mecanismos de resistencia y pocas veces se debe a la acción de un mecanismo único. La combinación más frecuente es la producción de una beta lactamasa y la disminución de la permeabilidad de la membrana externa por la pérdida de porinas. Las beta-lactamasas implicadas en la resistencia han estado principalmente las de tipo A y las carbapenemasas.

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos es poco frecuente en la familia de las enterobacterias. En cambio, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* son, con más frecuencia, resistentes a los carbapenems.

Una de las ventajas que presenta el doripenem res-

pecto a otros fármacos del mismo grupo es el bajo potencial de selección de resistencias *in vitro*. Por ejemplo, algunos trabajos han demostrado que el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* con doripenem y un aminoglucósido, con CMI altas para los carbapenémicos, puede estar asociado a un riesgo más bajo de selección de resistencias. No se ha estudiado el potencial de desarrollo de resistencias *in vivo*.⁶

También se ha postulado que las infusiones prolongadas de antimicrobianos podrían influir en la aparición de resistencias. Para estudiar este efecto hay que tener en cuenta cuatro factores: el fármaco, su mecanismo de acción, la dosis y el tiempo de infusión.⁷

Los efectos de las infusiones prolongadas de doripenem también se han estudiado *in vivo* en el tratamiento de infecciones producidas por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas.⁸ El aumento en la frecuencia de aparición de resistencias frente estas cepas es preocupante, y esto incrementa el interés por encontrar alternativas de tratamiento. En el trabajo de Bulik *et al.* se evalúa la eficacia del doripenem, en dosis de 1 y 2g, y en infusión prolongada, en modelos murinos inmunocompetentes y con neutropenia. En los primeros se observó reducciones estadísticamente significativas en el número de unidades formadoras de colonias, y en los inmunosuprimidos las dosis de 1 y 2g consiguieron un efecto bacteriostático en las cepas con CMI $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.

En general, las estrategias actuales para controlar la resistencia a carbapenems y antibióticos en los hospi-

tales se siguen basando en la aplicación estricta de las barreras de contacto y el lavado de manos, junto con una política antibiótica adecuada.

Características farmacológicas

Los carbapenems presentan resistencia a la degradación por las beta-lactamasas bacterianas más habituales y son activos frente a un alto porcentaje de microorganismos resistentes a otros antibióticos β -lactámicos.

El imipenem se administra conjuntamente con la cilastatina sódica, un inhibidor enzimático de la dehidropeptidasa I humana que bloquea el metabolismo del imipenem en el tracto urinario y aumenta su concentración. La relación ponderal del imipenem y la cilastatina sódica es de 1:1. En la tabla 3 se pueden ver algunos parámetros farmacocinéticos.

Eficacia clínica

El parámetro principal para predecir la eficacia clínica es el tiempo que la concentración del antibiótico es superior a la concentración mínima inhibitoria (T>CMI). Para obtener el efecto bactericida, el T>CMI debe ser como mínimo de un 40%.

En los ensayos clínicos, el doripenem ha demostrado que no es menos eficaz que:

- el meropenem en el tratamiento de infecciones abdominales complicadas. En este caso, el doripenem no aportaría ningún beneficio;

- el levofloxacin (250 mg diarios) en el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo en ella la pielonefritis. En las guías de práctica clínica se recomienda el uso del imipenem o el meropenem como primera opción en el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario, y las fluoroquinolonas se dejan como alternativas. En este caso, el doripenem no aportaría ningún beneficio respecto a los otros carbapenems.
- la piperacilina/tazobactam y el imipenem en el tratamiento de la neumonía nosocomial, incluyendo en ellos la neumonía asociada a ventilación mecánica. La ventaja principal del doripenem es que es más activo contra *Pseudomonas aeruginosa* y la infusión en 4 horas permite aumentar el T>CMI. En esta situación, el doripenem podría ser más eficaz que el resto de carbapenems.

En la tabla 4 se pueden ver las diferencias de las indicaciones aprobadas por los carbapenems.

Seguridad

Los carbapenems producen principalmente dolor en el lugar de inyección, diarrea, exantema, náuseas (sobre todo en el caso del imipenem y también del ertapenem), vómitos y prurito.

El conjunto de efectos adversos es bastante similar para todos estos fármacos, excepto los efectos en el sistema nervioso central. El riesgo de convulsiones es más alto en el caso del imipenem, mientras que los otros carbapenems tienen una incidencia de convulsiones escasa.

Tabla 3. Características farmacológicas

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
% UPP	20% 2%	92%-95%8,1%		
Metabolismo	Hidrólisis del anillo β lactámico por la dehidropeptidasa I	Hidrólisis del anillo β lactámico por la dehidropeptidasa I	Hidrólisis del anillo β lactámico por la dehidropeptidasa I	Hidrólisis del anillo β lactámico por 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
Eliminación	Renal	Renal	Renal	Renal

Tabla 4. Indicaciones aprobadas por la EMA y AEMPS

Indicación	Imipenem ⁹	Meropenem ¹⁰	Ertapenem ¹¹	Doripenem ¹²
Neumonía nosocomial		X		X ^{13,14}
Infecciones intraabdominales complicadas	X	X		X ¹⁵
Infecciones urinarias complicadas	X	X		X ¹⁶
Infecciones ginecológicas	X	X	X ¹⁷	
Infecciones de la piel i partes blandas	X	X		
Infecciones óseas	X			
Meningitis		X		
Septicemia	X			
Tratamiento empírico de la neutropenia febril		X		
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	X	X		
Endocarditis	X			
Infecciones intraabdominales			X ¹⁸	
Neumonía adquirida en la comunidad			X ^{19,20}	
Profilaxis de infección en herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada				X
Infecciones del pie en personas diabéticas, que afectan a la piel y partes blandas				X ²¹

Para más información se recomienda consultar los protocolos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica²² (SEIMC) y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas²³ (IDSA).

Está contraindicado el uso de antibióticos carbapenémicos en caso de alergia probada a cefalosporinas y penicilinas, debido a la alergia cruzada.

Los fármacos carbapenémicos, como otros β -lactámicos, pueden alterar varias pruebas de laboratorio y causar incrementos transitorios en marcadores hepáticos (ALT, LDH y FA) o alteraciones hematológicas (leucopenia, eosinofilia o trombocitosis).

Posología

Para el imipenem y el meropenem, la posología depende de factores como la localización de la infección, la gravedad, el patógeno, la actividad renal y el peso del paciente. Para el ertapenem y el doripenem, la posología es fija, independientemente de estos factores.

La dosis de imipenem para un adulto con actividad renal normal y un peso superior a 70 kg es de 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 6 u 8 horas.

La dosis usual del meropenem es de 500 mg o 1 g cada 8 horas y en algunos casos, como las infecciones bronco-pulmonares en la fibrosis quística y la meningitis bacteriana aguda, se recomiendan dosis de 2 g cada 8 horas.

La dosis de ertapenem para los adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad) es de 1 g una vez al día. La dosis recomendada de doripenem es de 500 mg cada 8 horas.

Los carbapenémicos no se metabolizan en el hígado, se eliminan por vía renal. Estos fármacos no necesitan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, pero sí en caso de insuficiencia renal.

Se recomienda consultar la ficha técnica y ajustar la dosis según la actividad renal.

Administración

Los carbapenems se administran en infusión intravenosa (ver tabla 5). En Estados Unidos está autorizada la administración intramuscular de imipenem y ertapenem.

El imipenem, el meropenem y el doripenem son estables en suero fisiológico y en suero glucosado al 5%. El ertapenem sólo se establece en suero fisiológico.

El hecho de que el doripenem sea estable a temperatura ambiente durante 12 horas en NaCl 0,9% y durante 4 horas en dextrosa 5%, una vez diluido y preparado para la infusión, permite plantear tiempo prolongado de infusión. ¹ Una infusión de 4 horas puede ser mas adecuada en infecciones por patógenos menos sen-

sibles. Hay que considerar la pauta de infusión de 4 horas en infecciones graves.

Estudios de infusión prolongada de doripenem

Se estudió la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del doripenem en voluntarios sanos, con pautas de 500 mg en infusión de 1 hora, 500 mg y 1.000 mg en infusión de 4 horas. Se evidenció un comportamiento farmacocinético lineal y se observó bioequivalencia en las áreas bajo la curva (AUC) para las dosis de 500 mg administradas en 1 y 4 horas. También se comprobó que la AUC y la C_{max} aumentaron proporcionalmente con las dosis de 500 mg y 1.000 mg (administradas ambas en 4 horas). Todas las pautas eran aceptablemente seguras y se toleraron bien.²⁴

Para estudiar los parámetros PK/PD se utilizan datos farmacocinéticos obtenidos de estudios de fase I para optimizar los esquemas de dosificación en los estudios de fase II y III. Así, la eficacia y la seguridad de varias pautas de dosificación de doripenem han sido confirmadas en ensayos de fase III. A partir de los resultados obtenidos en los estudios de fase I se propuso un esquema posológico de doripenem con dosis de 500 mg cada 8 horas en infusión de 4 horas para optimizar los parámetros PK/PD en la neumonía asociada a ventilación. Hay que tener en cuenta que en estos casos la prevalencia de patógenos multirresistentes con una CMI alta es considerable.²⁵

En un estudio de fase III en el que participaron 531 pacientes con neumonía asociada a ventilación, el tratamiento con doripenem 500 mg cada 8 horas, administrado en infusión de 4 horas, demostró su eficacia clínica y que no era menos eficaz que el tratamiento con imipenem y cilastatina (se comparó con dos esquemas posológicos: imipenem 500 mg / 6 h en infusión de 30 minutos y imipenem 1.000 mg / 8 h en infusión de 60 minutos). Las tasas de curación de los enfermos infectados por *Pseudomonas aeruginosa* fueron más altas con el doripenem que con el tratamiento con imipenem y cilastatina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.¹³

Interacciones

Los carbapenems no se metabolizan por el citocromo P450 y presentan un grado de interacciones bajo.

Los antibióticos carbapenémicos, especialmente el meropenem, pueden reducir las concentraciones séricas de ácido valproico. El mecanismo de la interacción no ha sido bien caracterizado. No se recomienda la administración conjunta.

Tabla 5. Formas de administración de los carbapenems.

Fármaco	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Preparación	100 ml SF-SG5%	50-100 ml SF-SG5%	50 ml SF	100 ml SF-SG5%
Tiempo de administración	500 mg en 20-30 min 1g en 40-60 min	15-30 min	30 min	1-4 h

El probenecid compite con el doripenem por la secreción tubular renal y reduce el aclaramiento renal.

Contraindicaciones

Aparte de la hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, a cualquier carbapenem o hipersensibilidad grave (p. ej. reacción anafiláctica o reacción cutánea grave) a cualquier otro β -lactámico (p. ej. penicilinas o cefalosporinas), los carbapenémicos no presentan ninguna contraindicación.

Coste

El coste por día de tratamiento con el doripenem es inferior al del meropenem y superior al del ertapenem e imipenem (ver tabla 6).

Conclusiones

El doripenem ha demostrado que es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de infecciones de la neumonía asociada a ventilación, infecciones intraabdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas.

Presenta como principal ventaja que no se dosifica ni en función del peso ni de la localización de la infección y que su estabilidad en solución permite administrarlo en infusiones prolongadas. La administración en infusión prolongada permite que el tiempo por encima de la CMI sea mayor, potenciando su eficacia clínica ante microorganismos con CMI superior a 4 μ g/ml. Este hecho puede representar una ventaja respecto a otros carbapenémicos en el tratamiento de infecciones complicadas por *Pseudomona aeruginosa*. Como limitación, el imipenem y el meropenem han demostrado que son eficaces en un abanico de infecciones más amplio.

Los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en los diferentes estudios, junto con las características de estabilidad del fármaco, apoyan la propuesta de utilización de doripenem en infusión prolongada en pacientes con infecciones complicadas por *Pseudomona aeruginosa*.

En cuanto a la seguridad, el doripenem presenta los efectos adversos típicos de los carbapenems con una incidencia similar a la de los otros carbapenems.

El coste del doripenem es superior al del imipenem y el ertapenem, y su relación coste-eficacia probablemente conducirá a un uso restringido de este fármaco.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

- Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. Clin Infect Dis. 2009;49(2): 291-8.
- Mazzei T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the carbapenems: focus on doripenem. J Chemother. 2010;22(4):219-25.
- Martínez MJ, García MI, Sánchez EG, Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: propiedades e diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28 supl. 2:53-64.
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. Guía Sanford: Guía de terapéutica antimicrobiana. Madrid: Editorial Médica AWW, 2010.
- 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.
- Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? Drugs. 2009;69(14):1879-901.
- Louie A, Bied A, Fregeau C, Van Scoi 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.
- 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.
- Ficha técnica del imipenem. Disponible en <https://sinaem4.agedem.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57329&formato=pdf&formulario=FIC HAS>. [Consultada el 1 de julio de 2011]
- Ficha técnica del meropenem. Disponible en <https://sinaem4.agedem.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=60640&fichaCompleta=S>. [Consultada el 1 de julio de 2011]
- Ficha técnica del ertapenem. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000389/MC500033921.pdf. [Consultada el 1 de julio de 2011]
- Ficha técnica del doripenem. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000891/MC500037148.pdf. [Consultada el 1 de julio de 2011]
- 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 randomized, open-label, multicenter study. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):2113-26.
- 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.
- 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.
- Naber KG, Llorens L, Kaniga K, Kotei 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.
- Roi S, Higareda I, Angel-Muller E, Ismail M, Hague C, Adeii B et al. Ertapenem once a day versus piperacillintazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2003;11:27-37.
- Solomkin JS, Iellin 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.
- Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, Woods GL, Carides A; Protocol 018 Ertapenem Community-Acquired Pneumonia Study Group. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2002;34:1076-83.

Tabla 6. Coste comparativo de los carbapenems

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

20. Vetter N, Cambrero-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, Porez 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. Página web de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). <http://www.seimc.org/>. [Consultada el 1 de julio de 2011]

23. Página web de Infectious Diseases Society of America (IDSA). <http://www.idsociety.org/>. [Consultada el 1 de julio 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.

Visítad la web:

www.cedimcat.info



Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalizado** para el paciente

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacción: **Junio 2011**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas 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

Comité científico: 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 Madrideojos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició y impresión: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud 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.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació
Terapèutica es
miembro de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS**



<http://medicaments.gencat.cat>