



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias

María José Fresnadillo Martínez^a, María Inmaculada García García^b, Enrique García Sánchez^a y José Elías García Sánchez^{a,b,*}

^aMicrobiología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^bServicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Palabras clave:

Carbapenems
Doripenem
Indicaciones clínicas
Resistencia

RESUMEN

Los carbapenems son los antibióticos β -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las β -lactamasas. Por sus cualidades son imprescindibles en el tratamiento empírico, en monoterapia, de numerosas infecciones nosocomiales graves —incluso algunas de origen comunitario— y en la terapéutica dirigida de las producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes.

Todos los carbapenems disponibles son similares en cuanto a espectro, aunque con diferencias significativas en la actividad antimicrobiana que, en último término, determinan las indicaciones clínicas de cada carbapenem. Ertapenem no incluye en su espectro a patógenos eminentemente nosocomiales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., por lo que está indicado en infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario. Por el contrario, doripenem muestra más actividad intrínseca que otros carbapenems en enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y AmpC, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y otros no fermentadores y anaerobios. Además doripenem, como el resto de los carbapenems, posee unas adecuadas características farmacocinéticas y un perfil de seguridad favorable.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Available carbapenems: properties and differences

ABSTRACT

Carbapenems are β -lactam antibiotics endowed with a broader spectrum, activity and resistance to β -lactamases than other β -lactams. Due to their qualities, these antibiotics are crucial in empirical therapy, in the monotherapy of several severe hospital-acquired infections —and even that of some community-acquired infections— as well as in the directed therapy of infections due to multiresistant Gram-negative bacteria.

All the available carbapenems have a similar spectrum, although there are significant differences in their antimicrobial activity, which in the long run determines the clinical indications of each carbapenem. The spectrum of ertapenem does not cover eminently nosocomial pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., and hence this antibiotic is indicated in community-acquired infections requiring hospital treatment. In contrast, doripenem shows greater intrinsic activity than other carbapenems in extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria and AmpC *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and other non-fermentative and anaerobic microorganisms. Additionally, like the remaining carbapenems, doripenem has adequate pharmacokinetic characteristics and a favorable safety profile.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Carbapenems
Doripenem
Clinical use
Resistance

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joegas@usal.es (J.E. García Sánchez).

Introducción

La obtención de la tienamicina (*Streptomyces cattleya*) es el momento clave en el desarrollo de los carbapenems. Sus propiedades antibacterianas la convertían en un antibiótico ideal pero era químicamente inestable¹, por lo que se desarrolló un derivado estable que conservaba las buenas características antibacterianas, la N-formimidiloil tienamicina o imipenem. Presentaba el inconveniente de ser inactivado por la dehidropeptidasa I renal (DHP-I), por lo que se asoció (1:1) a un inhibidor de esta enzima, la cilastatina^{2,3}. La asociación imipenem/cilastatina fue el primer carbapenem autorizado en terapéutica humana (EMA, European Medicines Agency [Agencia Europea del Medicamento] 1985, España 1987). Posteriormente, se introdujeron el meropenem (EMA 1994, España 1995), el ertapenem (EMA 2001, España 2002) y en julio de 2008 la EMA aprobó el doripenem que se ha introducido en España en mayo de 2009.

Estructura química y relación estructura/función

El anillo carbapenem es un azobicyclo formado por la condensación de un anillo β -lactámico y otro pirrolidínico de 5 miembros e insaturado. Posee en posición 1 un átomo de carbono (*carba*) y un enlace no saturado entre 2 y 3 (*-em*). Todos tienen en posición 6 un grupo hidroxietilo en configuración *trans* que protege al anillo β -lactámico de muchas serino- β -lactamasas y en posición 3 un radical carboxilo, importante para que el anillo pirrolidínico active al β -lactámico (fig. 1).

Los distintos carbapenems son fruto de sustituciones en 1 y 2. En imipenem los hidrógenos del C1 no están sustituidos, por lo que es sensible a la DHP-I renal y potencialmente nefrotóxico. En meropenem, ertapenem y doripenem el H en posición β está sustituido por un metilo que les confiere estabilidad frente a esta enzima (1- β -metil-carbapenems). En 2, hay una cadena lateral tioacíclica de carácter básico que diferencia a los distintos carbapenems determinando actividad antimicrobiana, potencial neurotóxico, atrapamiento por algunas bombas de expulsión, farmacocinética, etc. y colabora en la estabilidad frente a la DHP-I. En imipenem esta cadena es un iminometil-amino-etil-tio. En meropenem está sustituida por un grupo

hidrofóbico dimetil-carbamoil-pirrolidin-tio que incrementa la actividad frente a gramnegativos y es responsable de la ligera disminución de actividad frente a grampositivos, y puede, además, explicar la reducción del efecto proconvulsante observado en imipenem/cilastatina. En ertapenem es un grupo carboxifenil amino-carbamoil-pirrolidin-tio, similar al de meropenem, al que se une un grupo benzoato (carboxifenil). Este último aumenta el peso molecular (497,50) y la lipofilia de la molécula. El radical carboxílico, ionizado a pH fisiológico, proporciona una carga negativa y determina una mayor fijación proteica que es responsable de un aumento de la semivida de eliminación y permite una sola administración diaria. Su falta de actividad efectiva sobre *Pseudomonas aeruginosa* puede deberse al carácter aniónico, la lipofilia y el elevado peso molecular que dificultarían su penetración a través de las porinas OprD no alcanzando unas concentraciones adecuadas en el espacio periplásmico. Además, el peso molecular facilitaría su eliminación por las bombas de eflujo^{4,5}. En doripenem es una cadena lateral sulfamoil-aminometil-pirrolidin-tio que lo dota de la buena actividad de meropenem frente a gramnegativos y de la de imipenem frente a grampositivos. Su menor alcalinidad, en comparación con otros carbapenems, determina un aumento de la actividad de la molécula frente a *P. aeruginosa*^{2,3,6-10}.

Imipenem, meropenem y doripenem tienen un menor peso molecular (317,26, 437,51 y 420,51, respectivamente), son hidrofílicos y de estructura compacta y zwitteriónica, lo que permite una penetración rápida a través de las porinas de los gramnegativos⁸⁻¹¹.

Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación uniéndose a residuos de serina de peptidasas situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática denominadas PBP (*penicillin binding protein*, proteínas que fijan penicilinas). La pared celular se debilita y la bacteria normalmente se lisa². Por ello, son habitualmente bactericidas. Imipenem es menos bactericida que meropenem o doripenem en *P. aeruginosa*^{10,12,13}. El poder bactericida es rápido y dependiente del tiempo^{10,13}. Frente a *Listeria monocytogenes* meropenem y ertapenem se comportan como bacteriostáticos, aunque la actividad intracelular de meropenem es bactericida a las 24 h¹⁴.

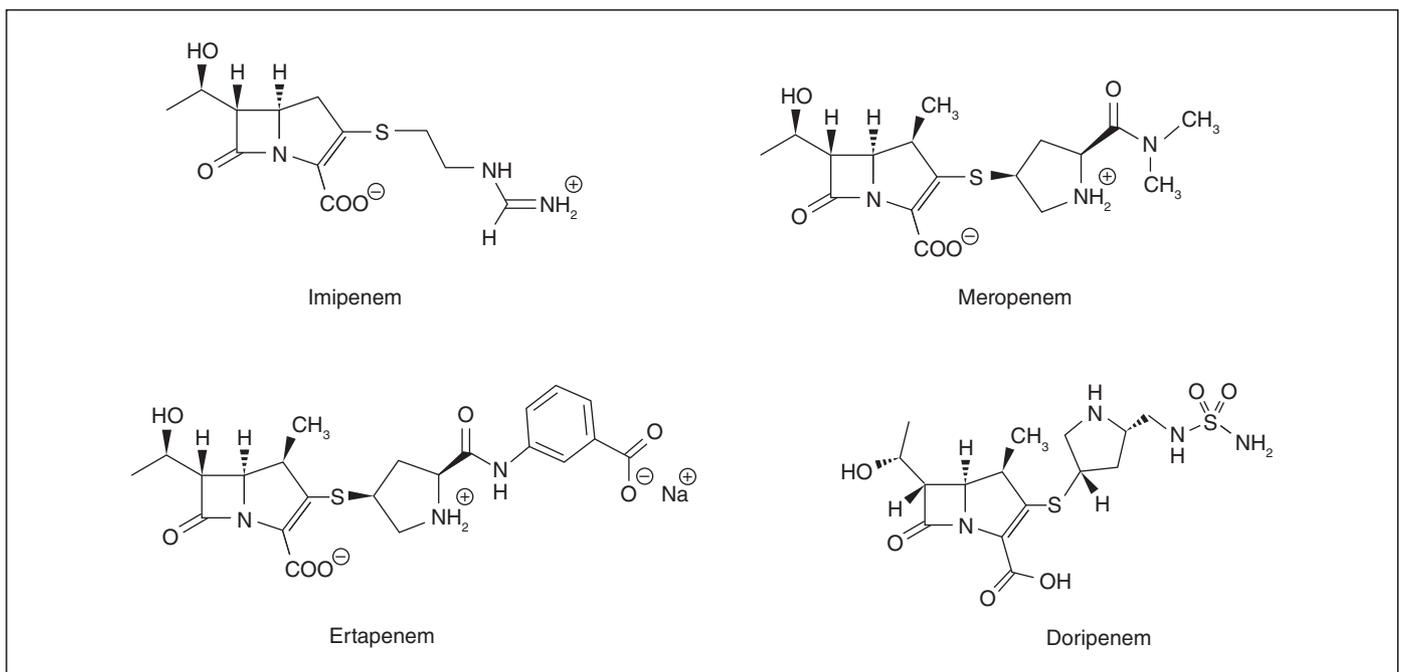


Figura 1. Estructura química de los carbapenems disponibles.

Para ejercer su acción deben atravesar la pared celular para acceder a las PBP, lo que es fácil en grampositivos pero más complicado en gramnegativos. Sus características estructurales les permiten acceder a las PBP de las bacterias gramnegativas a través de las porinas de la membrana externa. En *P. aeruginosa* imipenem emplea exclusivamente la vía de la OprD mientras que meropenem y doripenem emplean ésta y, además, otras porinas^{2,11,15}. La penetración de ertapenem en esta bacteria no se ha estudiado⁴.

Los carbapenems muestran una elevada afinidad por múltiples PBP fundamentales en gramnegativos (especialmente por las PBP de alto peso molecular 1a, 1b, 2 y 3)¹⁶. La mayor afinidad por las PBP-1a y 1b de *Escherichia coli* y *P. aeruginosa*, en comparación con otros β -lactámicos, determina un mayor y más rápido efecto bactericida⁹. En general, el espectro de afinidad por las PBP es similar aunque la preferencia por algunas de ellas (especialmente las PBP-2 y 3) determina los diferentes matices de actividad intrínseca y potencia antimicrobiana de cada carbapenem. La inhibición de las PBP-2 y 3 es responsable de la aparición de cambios morfológicos que conducen a la formación de células esféricas (PBP-2) o de formas filamentosas (PBP-3). Todos muestran, al contrario que ceftazidima y aztreonam, una elevada afinidad por la PBP-4 y una afinidad preferente sobre la PBP-2 de *E. coli* y *P. aeruginosa*. Meropenem y doripenem muestran una afinidad por la PBP-2 de *P. aeruginosa* superior a la de imipenem. La afinidad por la PBP-3 es determinante en la actividad frente a *P. aeruginosa*¹⁶.

Como características diferenciales hay que señalar que en *E. coli* y *P. aeruginosa* la afinidad de imipenem por la PBP-3 es limitada pero la mayor de todos los carbapenems por las PBP-1a, 1b, 5 y 6. Meropenem muestra una afinidad preferente por las PBP-3, 4 y 6 de *E. coli*, aunque menor que por la PBP-2. La unión a la PBP-3 de *P. aeruginosa* es de 3 a 10 veces mayor que la de imipenem y ligeramente superior a la de doripenem^{8,9,16}. Ertapenem, en *E. coli*, se fija también a las PBP-3, 4 y 5. Además de la unión preferente a la PBP-2, doripenem exhibe una elevada afinidad por las PBP-3 (intermedia entre la de imipenem y la de meropenem) y PBP-4 de *P. aeruginosa*, y por la PBP-4 de *E. coli* hecho que avala su excelente actividad frente a gramnegativos. En *P. aeruginosa* se han detectado diferencias en la afinidad por la PBP-3 entre cepas posiblemente responsables de diferencias en la capacidad bactericida y eficacia clínica observadas^{9,10}. Por su afinidad por las PBP, que determina su forma de actuar, los carbapenems liberan pocas cantidades de endotoxinas¹⁷.

En *Staphylococcus aureus* cabe destacar la elevada afinidad por las PBP-1, 2 y 4 y baja por las PBP-3. No tienen afinidad por la PBP-2a^{3,10,12}. Imipenem es el que muestra mayor afinidad por la PBP-3. Meropenem muestra una afinidad de 2 a 6 veces menor por las PBP-1, 2 y 4 y casi inexistente sobre la PBP-3. Estas diferencias avalan la menor actividad frente a *S. aureus*. El patrón de afinidad de doripenem es similar al de meropenem, aunque la actividad es semejante a la de imipenem^{3,6,8,9,12}. En *Streptococcus pneumoniae* doripenem muestra una elevada afinidad por las PBP-1a, 2b y 2x^{18,19}.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a los carbapenems es infrecuente, mucho menor que la que aparece a otros β -lactámicos. En general, es de carácter local, en forma de brotes hospitalarios, aunque la incidencia es creciente y en algunos países (Japón, Grecia) y hospitales puede considerarse endémica. La más impactante a la hora de establecer un tratamiento empírico es la de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Klebsiella pneumoniae* y la, aunque conocida no menos importante, falta de actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina^{20,21}.

Puede deberse a alteraciones en la permeabilidad, expulsión (eflujo), inactivación por β -lactamasas o a modificaciones de las dianas (PBP). Los 3 primeros mecanismos son responsables de la resistencia de las bacterias gramnegativas y el último de las grampositivas y de casos puntuales en gramnegativas^{9,22,23}. En gramnegativos, la

resistencia suele ser consecuencia de la asociación de varios mecanismos. La resistencia con frecuencia es cruzada, pero hay excepciones, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a imipenem y resistentes a meropenem y doripenem, de *Proteus-Morganella-Providencia* o *P. aeruginosa*, resistentes a imipenem y sensibles a los otros carbapenems o de cepas de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp. o *Citrobacter* spp. resistentes a imipenem y meropenem y sensibles a doripenem^{2,18,24-27}. De ello se deriva la necesidad de incluir en el antibiograma a todos los carbapenems.

Las β -lactamasas que hidrolizan a los carbapenems se llaman genéricamente carbapenemasas. Las más importantes son las metalo- β -lactamasas que pertenecen a la clase molecular B. Dentro de las serina- β -lactamasas se han detectado carbapenemasas en las clase A y D^{28,29}.

Las metalo- β -lactamasas pueden ser cromosómicas y adquiridas. Las cromosómicas son las responsables de la resistencia intrínseca a los carbapenems de algunas bacterias, como *Stenotrophomonas maltophilia*. También se han detectado en un pequeño porcentaje de bacterias habitualmente sensibles a carbapenems, como *Bacteroides fragilis* (CcrA -CfiA-)²⁸. Las adquiridas pertenecen a los grupos IMP (más de 23), VIM (más de 15), GIM, SPM y SIM y se han detectado en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* spp., *E. coli*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* y otras enterobacterias. Los genes que las codifican pueden estar localizados en cassettes dentro de integrones, trasposones, plásmidos, etc. y ser o no transferibles^{28,29}. En *B. fragilis* se ha descrito puntualmente la presencia del gen *CcrA* en plásmidos³⁰. Las de tipo SPM, GIM y SIM tienen importancia local. Las VIM e IMI se han detectado en todo el mundo y actualmente se observa un desplazamiento desde *P. aeruginosa* hacia varias enterobacterias. En general, hidrolizan también a otros β -lactámicos excepto a aztreonam y son inhibidas por el EDTA^{9,28,31}.

Las carbapenemasas de la clase D corresponden a enzimas tipo OXA que no son inhibidas por el EDTA y la inhibición por el ácido clavulánico es variable. De las más de 100 β -lactamasas tipo OXA, 37 se consideran carbapenemasas, como la OXA-23 (antes ARI-1) a OXA-27, OXA-40, OXA-48, OXA-50, OXA-51, OXA-55 o OXA-58, que se han identificado especialmente en *Acinetobacter* spp. La OXA-25 y OXA-40 se han descrito en España. Sólo se ha podido transferir la OXA-23. Puntualmente, se han detectado en enterobacterias (OXA-48/*K. pneumoniae*, OXA-23/*Proteus mirabilis*). En *P. aeruginosa* se han detectado enzimas cromosómicas OXA-50-like (denominadas poxB) sin trascendencia clínica, pues no determinan concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas de imipenem. Algunas presentan especificidad de especie, como la familia de la OXA-60 presente en el genoma de *Ralstonia pickettii*^{2,9,28,29}.

Las carbapenemasas de la clase A son inhibidas por el ácido clavulánico y no por el EDTA y se han descrito en *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. mirabilis* y otras enterobacterias, tanto codificadas en plásmidos (KPC-1 a KPC-5, GES-1 a GES-6, IMI-2) como en el cromosoma (NMC-A, IMI-1, SME-1 a SME-3). Confieren resistencia a todos los β -lactámicos, incluidos monobactams, excepto las GES que no hidrolizan aztreonam. Las de tipo SME hidrolizan débilmente a las cefalosporinas de amplio espectro^{9,28,29,32-34}. Recientemente, se ha caracterizado en *Mycobacterium tuberculosis* una β -lactamasa cromosómica de espectro extendido con capacidad de hidrolizar carbapenems (BlaC), que es inhibida por el ácido clavulánico y que abre nuevas expectativas en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente asociando un carbapenem a este inhibidor³⁵.

La presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y AmpC puede determinar incrementos de las CMI pero no resistencia a no ser que ésta se asocie a mecanismos de impermeabilidad o eflujo^{9,27}.

La resistencia de *Enterococcus faecium* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se debe a la baja afinidad de los carbapenems por la

PBP-2a en SARM y la PBP-5 en enterococos (*E. faecium* y más raramente *Enterococcus faecalis*). Igual ocurre con la PBP-3 de *Listeria monocytogenes* o la PBP-3a de *Rhodococcus equi*². Los neumococos que tienen alteradas sus PBP (fundamentalmente por sustituciones en las regiones que codifican las PBP 1a, 2b, 2x) y son resistentes a penicilina permanecen sensibles a los carbapenems pero con CMI más elevadas sobre todo a ertapenem^{13,19,36}. Este mecanismo podría ser también el responsable en algunas especies que de forma natural son poco sensibles o resistentes, como *Corynebacterium urealyticum* y *Corynebacterium jeikeium*².

La resistencia de *Acinetobacter* spp. se debe a la producción de carbapenemasas de la clase B adquiridas (IMP-2 y 3, VIM) actualmente en aumento o de la clase D intrínsecas (OXA 51-like) o adquiridas (OXA-23 a OXA-27, OXA-40 y OXA-58) habitualmente responsables de la aparición de brotes nosocomiales. Las alteraciones en la permeabilidad por modificación o pérdida de porinas también son responsables de brotes nosocomiales, siendo más rara la implicación de bombas de eflujo^{9,28,37}. Asimismo, se ha postulado la implicación de modificaciones en las dianas^{23,37}. La concurrencia de varios de estos mecanismos tiene como consecuencia la aparición de resistencia de alto nivel².

La resistencia en enterobacterias es el resultado de la adquisición de la capacidad de producir carbapenemasas de la clase B (IMP-1 en *S. marcescens*, *K. pneumoniae* y otras enterobacterias, VIM en múltiples especies), A (SME-1 a 3 en *S. marcescens*, KPC en *K. pneumoniae* y otras especies, IMI-1 en *E. cloacae*) e incluso D (OXA-48 en *K. pneumoniae*), aunque en general necesita la asociación de alteraciones en la permeabilidad y/o en la acumulación^{9,28,29}. En *E. coli* modificadas genéticamente la producción de carbapenemasas cromosómicas de la clase A (IMI-1, NMC-A) no se traduce en aumentos significativos de CMI, hecho que sugiere la necesidad de asociación de otros mecanismos³⁸. También se ha descrito como consecuencia de la pérdida de porinas inespecíficas por mutación asociada a hiperproducción de β -lactamasas de la clase C (AmpC), producción de AmpC de origen plasmídico o de BLEE²⁹. Los carbapenems penetrarían lentamente permitiendo que la gran cantidad de β -lactamasas presentes en el espacio periplásmico las destruyeran impidiendo su fijación a las PBP². *K. pneumoniae* es la enterobacteria con tasas de resistencia más elevadas a carbapenems³⁹. En Grecia se ha producido un incremento de la resistencia desde el 1% en 2001 al 46% en 2007, posiblemente por la diseminación de cepas productoras de VIM-1 que se han convertido en endémicas en múltiples hospitales y unidades de cuidados intensivos (UCI)²⁰. La diseminación de cepas con enzimas tipo KPC en Israel, Grecia y Estados Unidos^{29,39,40} y de cepas productoras de OXA-48 en Turquía⁴¹ es motivo de preocupación. En *K. pneumoniae*, la resistencia de alto nivel a doripenem depende de la presencia de alteraciones en la permeabilidad asociadas a producción de una carbapenemasa¹⁰.

La resistencia a doripenem deriva fundamentalmente de la producción de metalo- β -lactamasas tipo VIM e IMI (*Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp.), carbapenemasas de la clase D (*Acinetobacter* spp.) y de la clase A (*Klebsiella* spp., *Serratia* spp.) o de una reducción de la permeabilidad (pérdida de la OprD) asociada a la producción de AmpC. Doripenem es, como meropenem y ertapenem, sustrato de las bombas de eflujo MexA-MexB-OprM, MexEF-OprN y MexCD-OprJ, pero el impacto de su sobreexpresión no se ha definido⁹.

En *P. aeruginosa* es mucho más frecuente la resistencia a imipenem que a meropenem y doripenem^{8,25}. En un porcentaje significativo tiene lugar durante el tratamiento con imipenem⁴². La resistencia a imipenem se debe fundamentalmente a una mutación en *nfxC* que determina la pérdida de la proteína OprD responsable de incrementos de la CMI de 8 a 16 veces⁸ y siempre que la AmpC se exprese constitutiva o induciblemente. No afecta a meropenem ni a doripenem –aunque sí se incrementan sus CMI dentro de la sensibilidad– ni a otros β -lactámicos^{8,18,43,44}. La resistencia a meropenem y doripenem habitualmente implica una doble mutación, la que determina la pér-

didada de la OprD y la que permite (*mexR*, *nalC*, *nald*) una sobreexpresión de MexAB-OprM, una bomba de expulsión habitualmente presente en *P. aeruginosa*^{5,18,43}. Esta sobreexpresión determina resistencia a quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e incrementos de las CMI de meropenem y doripenem, dentro de la sensibilidad, pero no a imipenem que permanece sensible^{5,8,9}. La conjunción de ambos mecanismos determina una alta resistencia a meropenem y doripenem^{18,43,45}. Mucho más infrecuente es la resistencia por expresión de la bomba de eflujo MexEF-OprN, debida a una mutación en *nfxC* y con posible participación de otros factores². En cepas procedentes de pacientes con fibrosis quística se ha detectado una mutación en *mexZ* responsable de la expresión de la bomba MexXY-OprM que puede inducirse con tetraciclina o aminoglucósidos y determina resistencia a piperacilina, cefepima y carbapenems (no imipenem)⁵. La expresión de una última bomba, MexCD-OprJ, determina la expulsión de piperacilina, cefepima y carbapenems (no imipenem), pero no es habitual su expresión en condiciones habituales de cultivo⁵.

El impacto de las β -lactamasas de la clase B adquiridas en la resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenems es pequeño y posee carácter local (IMP-1 en Japón, VIM en Grecia, etc.) pero tiene el grave inconveniente que confiere resistencia a todos los β -lactámicos excepto monobactámicos^{9,43}.

Espectro, clasificación y actividad antimicrobiana

Poseen un espectro de actividad muy amplio, determinado por la capacidad de penetrar a través de la pared de los gramnegativos, la alta afinidad por las PBP esenciales de muchas especies y la elevada resistencia a muchas β -lactamasas de grampositivos y gramnegativos^{2,8-10,15,18,31,46,47}.

En general, el espectro es coincidente (tabla 1), aunque hay matices y diferencias en su actividad intrínseca (tabla 2). Imipenem es ligeramente superior a meropenem en grampositivos y ligeramente

Tabla 1

Espectro de los carbapenems disponibles (bacilos gramnegativos no fermentadores no incluidos en el espectro de ertapenem)

	Grampositivos	Gramnegativos
Aerobios y facultativos	<i>S. aureus</i> SM Estafilococos coagulasa negativa SM <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> Estreptococos <i>viridans</i> <i>E. faecalis</i> * <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Rhodococcus equi</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Bacillus</i> spp. <i>Nocardia asteroides</i> <i>Tsukamurella paurometabola</i> <i>Actinomadura madurae</i> <i>Streptomyces griseus</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>	Enterobacterias <i>Acinetobacter</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Achromobacter</i> spp. <i>Roseomonas</i> spp. <i>Pasteurella multocida</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i> <i>Brucella</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella</i> spp. <i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>C. fetus</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i> <i>Prevotella/Porphyromonas</i> <i>F. nucleatum</i> <i>Veillonella</i> spp.
Microaerófilos		
Anaerobios	Cocos grampositivos <i>Clostridium</i> spp. <i>C. difficile</i> <i>C. perfringens</i> <i>Acinomyces</i> spp. <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp.	

*Sólo imipenem y doripenem.

Tabla 2
Actividad comparada ($\mu\text{g/ml}$) de los carbapenems disponibles

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Grampositivos				
<i>S. aureus</i> SM	0,03- \leq 0,5	0,12-0,25	0,25-0,5	\leq 0,06-0,06
ECN SM	\leq 0,06- \leq 0,5	0,12	0,5	\leq 0,06-0,06
<i>S. pneumoniae</i>	\leq \leq 0,5	0,5	0,5	0,5
SP	\leq 0,008- \leq 0,06	\leq 0,01	0,03	\leq 0,01- \leq 0,06
IP	0,12-0,25	0,5	0,5-1	0,25-0,5
RP	0,25-2	1	1-2	1
Estreptococos β -hemolíticos	\leq 0,06- \leq 0,5	0,06	\leq 0,06-0,5	\leq 0,06-0,06
<i>S. pyogenes</i>	0,008	0,008	0,06	0,008
Estreptococos <i>viridans</i>	\leq 0,5	0,5	1	0,5
SP	\leq 0,06		0,25	\leq 0,06-0,06
RP	4		8	2-4
<i>E. faecalis</i>	4	4-16	16-> 32	2-8
Gramnegativos				
<i>E. coli</i>	0,25-0,5	0,03- \leq 0,12	\leq 0,01- \leq 0,06	\leq 0,01- \leq 0,06
<i>E. coli</i> BLEE +	\leq 0,5-1	\leq 0,06- \leq 0,12	0,25	0,03- \leq 0,06
<i>K. pneumoniae</i>	\leq 0,06-1	\leq 0,06-0,25	0,03-0,25	0,03-0,12
<i>K. pneumoniae</i> BLEE+	0,25-1	0,12-1	0,25-4	0,06-1
<i>K. oxytoca</i>	0,25- \leq 0,5	\leq 0,06- \leq 0,12	0,03- \leq 0,06	\leq 0,06-0,06
<i>K. oxytoca</i> BLEE+	\leq 0,5	\leq 0,12	0,25	0,12
<i>Enterobacter</i> spp.	0,5-1	\leq 0,06-0,12	0,25-1	0,06-0,121
<i>Enterobacter</i> spp. AmpC	1	0,25	4	0,12
<i>E. cloacae</i>	0,5-2	0,06-0,12	0,12-1	\leq 0,06-0,12
<i>E. cloacae</i> AmpC	1-2	0,5	2	0,25-0,5
<i>E. aerogenes</i>	2	0,06- \leq 0,12	0,12-0,5	0,12-0,25
<i>E. aerogenes</i> AmpC	2	0,5	4	0,5
<i>Citrobacter</i> spp.	0,12-2	0,03- \leq 0,12	0,03-0,25	0,03-0,06
<i>Citrobacter</i> spp. AmpC	1-2	\leq 0,12-0,25	0,5	0,06-0,12
<i>Serratia</i> spp.	1-4	0,06-0,25	0,12	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	1-4	\leq 0,12-0,25	\leq 0,06-0,12	0,12-0,5
<i>S. marcescens</i> AmpC	1-4	0,25-0,5	1-2	0,25-0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	2-8	\leq 0,06-0,25	\leq 0,01- \leq 0,06	0,25-1
<i>P. mirabilis</i> BLEE+	0,5-2	0,12	0,03	0,06-0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	2-4	\leq 0,12-0,5	\leq 0,06	0,25-0,5
<i>Morganella morganii</i>	4	\leq 0,12-0,25	\leq 0,06	0,5
<i>M. morganii</i> AmpC	4	0,25	\leq 0,06	0,5
<i>Providencia</i> spp.	2	0,12		0,25-0,5
<i>Proteae</i> indol +	2-4	0,12	0,03- \leq 0,06	0,25-0,5
<i>Salmonella</i> spp.	0,25-0,5	0,03- \leq 0,06	\leq 0,01- \leq 0,06	0,06-0,12
<i>Shigella</i> spp.	0,12-0,25	0,03- \leq 0,06	\leq 0,01- \leq 0,06	0,03-0,06
<i>Acinetobacter</i> spp.	2-32	2-> 32	16-> 32	2-32
R carbapenems	> 8->3 2	> 8-> 32	> 32	> 32
<i>P. aeruginosa</i>	2-> 8	1-> 8	16	0,5-8
R ceftazidima	> 32	32		16
R carbapenems	> 8-> 32	> 8-32	> 32	16-> 32
Otras <i>Pseudomonas</i>	2-8	4-8		2-4
<i>B. cepacia</i>	8-32	4-8	8	8
<i>Aeromonas</i> spp.	0,5-4	0,12-1	0,03-1	0,03-2
<i>H. influenzae</i>	2-8	0,03-0,5	0,12	
β -lactamasa -			0,12-0,25	0,25-1
β -lactamasa +			0,12	0,25-0,5
<i>Moraxella</i> spp.	0,25	0,008	0,008- \leq 0,01	0,03
Anaerobios				
<i>Bacteroides</i> grupo <i>fragilis</i>	0,12-4	0,25-8	0,12-4	0,25-2
<i>Prevotella</i> spp.	0,03-8	0,06-1	0,06-1	0,06-1
<i>Porphyromonas</i> spp.	0,12	0,12	0,5	
<i>F. nucleatum</i>	0,03-0,06	0,03-1	0,03-2	0,03
<i>B. wadsworthia</i>	0,25	0,12	0,12	0,12
<i>S. wadsworthensis</i>	4	4	1	8
Cocos grampositivos	0,03-1	0,03-2	0,06-2	0,03-2
<i>Finegoldia magna</i>	0,06-1	0,12	0,06-0,12	0,12
<i>Propionibacterium</i> spp.	0,03-0,25	0,25-0,5	0,25-0,5	0,06
<i>P. acnes</i>	\leq 0,01-0,06	0,06-0,25	0,06-0,25	0,06-0,12
<i>Eubacterium</i> spp.	0,5	0,5	1	
<i>Clostridium</i> spp.	0,5-2	0,5-2	0,12-8	0,06-2
<i>C. perfringens</i>	0,12-0,5	\leq 0,01-0,12	0,12-0,25	0,03-0,12
<i>C. difficile</i>	8	2-4	4-8	0,06-4

SP: sensibles a penicilina; IP: sensibilidad intermedia a penicilina; RP: resistentes a penicilina. Compilado de refs. 13, 24-27, 36, 48-53, 59 y 60.

inferior en gramnegativos excepto *Acinetobacter* spp. Doripenem es similar o ligeramente superior a meropenem en gramnegativos y equivalente a imipenem en grampositivos. Ertapenem se diferencia del resto en su actividad marginal frente a *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*

spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF). Los 4 son activos frente a anaerobios con ligeras variaciones. Doripenem es superior al resto frente a *Clostridium* spp., incluido *Clostridium difficile* y a ertapenem en *Bacteroides* del grupo *fragilis*^{2,8-10,13,15,18,24-27,31,36,46-53}.

Por su espectro se ha propuesto la clasificación en 3 grupos: el primero incluye a ertapenem, sin actividad frente a BGNNF; el segundo a imipenem, meropenem y doripenem, con actividad frente a éstos, y el tercero a los carbapenems, aún no comercializados, con actividad frente a estafilococos resistentes a meticilina⁴⁷.

In vitro son activos frente a múltiples bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y facultativas, anaerobios, bacterias microaerófilas y micobacterias. Doripenem no ha sido evaluado en los 2 últimos grupos (tabla 1)^{13,24-26,27,36,48-53}.

Son resistentes de forma natural los estafilococos resistentes a meticilina, *E. faecium*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum* y bacterias productoras de metalocarbenemasas, como *Flavobacterium* spp., *Myroides odoratum*, *Chryseobacterium* spp., *Elizabethkingia meningoseptica*, *S. maltophilia*, *Sphingobacterium multivorum*, *Legionella gormanii*, *Bacillus cereus*, *Janthinobacterium lividum* y algunos aislamientos de *Aeromonas*. Los carbapenems tampoco son activos frente a *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp. y *Mycoplasma* spp.^{2,8-10,13,15,18,24-27,31,36,46-53}.

Frente a enterobacterias todos los carbapenems poseen una elevada actividad intrínseca, tanto en cepas sensibles como en resistentes a otros antimicrobianos, incluidos β -lactámicos^{24-27,48,53}. Doripenem es similar o ligeramente superior a meropenem y ertapenem. En términos de CMI90 doripenem, meropenem y ertapenem son similares y aproximadamente 4 veces más activos que imipenem^{24-27,48,53}. La excepción la constituyen *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp.^{13,26,48,50} y *Salmonella* spp.^{13,48} frente a las que meropenem y ertapenem son más activos que doripenem y éste, a su vez, frente al grupo *Proteus*, aproximadamente 4 veces más activo que imipenem que muestra CMI90 cercanas al punto de corte establecido por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ($\leq 4 \mu\text{g/ml}$)^{26,54}. Esta situación no tiene trascendencia clínica en las cepas más sensibles (incluida *Salmonella* spp., que muestra CMI90 de 0,12 $\mu\text{g/ml}$ para doripenem y 0,03 $\mu\text{g/ml}$ para meropenem), pero sí puede tenerla en cepas menos sensibles como *Proteus* spp. con CMI90 de doripenem de 0,5-1 $\mu\text{g/ml}$.

La mayor actividad de doripenem respecto a meropenem en *Enterobacteriaceae* se aprecia claramente analizando la distribución de CMI, ya que se observa un desplazamiento de 4 diluciones dobles hacia concentraciones bajas y una tasa de inhibición a concentraciones $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$ de doripenem muy superior a la de meropenem²⁵.

Todos los carbapenems son estables frente a la mayoría de las β -lactamasas clínicamente significativas (BLEE y AmpC), pero hay diferencias entre ellos. La producción de BLEE no suele traducirse en un aumento significativo de CMI excepto en ertapenem⁵⁰. Este hecho puede suponer, aunque no necesariamente, resistencia a este último manteniéndose la sensibilidad al resto^{27,55}. En un amplio estudio de vigilancia de la sensibilidad realizado en el ámbito mundial se observan CMI90 de todos los carbapenems más elevadas en *K. pneumoniae* productoras de BLEE que en cepas que no poseen este fenotipo (1-4 $\mu\text{g/ml}$ frente a $\leq 0,06$ - $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$)²⁶. Frente a cepas de *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *S. marcescens* resistentes a ceftazidima por producción de AmpC, doripenem es 2 veces más activo que meropenem y de 8 a 32 veces más activo que imipenem o ertapenem^{13,24,26,27,50}. Las CMI90 de *E. cloacae* y *Citrobacter* spp. con resistencia mediada por producción de AmpC, tanto de doripenem como de meropenem, suelen ser 4 veces superiores a las de las cepas silvestres, aunque la sensibilidad es la norma^{26,51}. El aumento de CMI de ertapenem es más manifiesto²⁷.

Frente a bacilos gramnegativos no fermentadores doripenem es el más activo seguido de meropenem (excepto en *Acinetobacter* spp.) e imipenem. Ertapenem no tiene actividad efectiva en este grupo de bacterias^{13,50}.

P. aeruginosa tiene menor sensibilidad intrínseca. En esta bacteria doripenem es el carbapenem más activo, aproximadamente 2-4 veces más activo que meropenem^{9,13,24,25,48,50,51} y éste al menos 2 veces más activo que imipenem^{2,25}. La distribución de CMI refleja claramente esta mayor actividad de doripenem, pues a una concentración

de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ doripenem inhibe al 73,3% de las cepas mientras que meropenem e imipenem lo hacen al 44,6 y 1,7%, respectivamente²⁵. Cuando los aislamientos son nosocomiales, las CMI90 de doripenem siguen manteniéndose inferiores (4 frente a 16 $\mu\text{g/ml}$ de meropenem y 32 $\mu\text{g/ml}$ de imipenem), pero se elevan hasta 8 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes ingresados en UCI²⁵. En cepas procedentes de pacientes con fibrosis quística, las CMI son habitualmente mayores pero no se aprecia diferencia entre cepas mucoides (con grandes cantidades de alginato) y no mucoides^{56,57}. En estos pacientes, doripenem es activo frente al 15-50% de cepas resistentes a imipenem y frente a más del 40% de cepas resistentes a ceftazidima, cefepima y aztreonam^{56,57}. Frente a cepas resistentes a ceftazidima, las CMI90 son más elevadas pero se mantiene la mayor actividad de doripenem (2 $\mu\text{g/ml}$ en sensibles y 16 $\mu\text{g/ml}$ en resistentes) con respecto a meropenem (8 $\mu\text{g/ml}$ en sensibles y 32 $\mu\text{g/ml}$ en resistentes) e imipenem (32 $\mu\text{g/ml}$ en sensibles y $> 32 \mu\text{g/ml}$ en resistentes)²⁵.

En otras especies de *Pseudomonas*, meropenem y doripenem son más activos que imipenem, con excepción de *P. putida*⁶. Doripenem ha demostrado buena actividad in vitro frente a *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. oryzihabitans* y *Sphingomonas paucimobilis*⁵³. *Burkholderia cepacia*, típicamente resistente a imipenem, es con frecuencia sensible a meropenem y doripenem, probablemente por poseer una mayor estabilidad frente a sus carbapenemasas⁵⁶. Doripenem también muestra buena actividad frente a *Achromobacter xylosoxidans*, *Delftia acidovorans*, *Agrobacterium tumefaciens* y *Ochrobactrum anthropi*. *Chryseobacterium indologenes* y *R. pickettii* muestran CMI90 $> 8 \mu\text{g/ml}$ y tasas de sensibilidad utilizando un punto de corte de $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ en torno al 25%. *E. meningoseptica* es uniformemente resistente a doripenem⁵³.

Frente a *Acinetobacter* spp., aunque los porcentajes de sensibilidad y las CMI90 de meropenem e imipenem son similares, la actividad de imipenem es superior a la de meropenem y comparable o ligeramente inferior a la de doripenem^{13,24,25,26,48,50,51}. A concentraciones de 1 $\mu\text{g/ml}$ doripenem inhibe al 73,4% de las cepas, imipenem al 62,3% y meropenem al 51,6%²⁵.

La actividad de todos los carbapenems frente a *Aeromonas* spp. es variable. En general, imipenem es el menos activo y doripenem muestra una actividad similar o superior a meropenem y ertapenem^{13,50}. Doripenem a la concentración de 2 $\mu\text{g/ml}$ inhibe al 92-93% de las cepas^{13,50,51,53}. Doripenem es muy activo frente a *Pasteurella multocida*⁵³.

Haemophilus influenzae es sustancialmente más sensible a meropenem, doripenem y ertapenem que a imipenem^{5,48}. Doripenem es menos activo que meropenem^{48,50}. La actividad es independiente de que produzca o no β -lactamasas^{13,50}. En cepas resistentes a ampicilina y no productoras de β -lactamasas, los carbapenems muestran, en general, menor actividad intrínseca^{24,48,58}. Meropenem, ertapenem y doripenem también son más activos frente a *Neisseria* spp. y *Moraxella* spp.^{2,13,50}.

A pesar de la excelente actividad in vitro frente a *L. pneumophila* y *Brucella* spp. los carbapenems no son eficaces in vivo².

Frente a estafilococos sensibles a meticilina, doripenem es aproximadamente 2 veces más activo que meropenem³⁶ y semejante a imipenem¹³. Los estreptococos son muy sensibles, incluyendo cepas de *S. pneumoniae* y estreptococos *viridans* resistentes a penicilina, aunque éstos muestran CMI más elevadas fundamentalmente a ertapenem^{13,19,24,36,50}. Doripenem muestra una actividad similar a imipenem y meropenem frente a *E. faecalis*^{59,60}. La actividad de doripenem es menor en cepas resistentes a vancomicina con CMI90 de 4 $\mu\text{g/ml}$ en cepas sensibles frente a 8 $\mu\text{g/ml}$ en cepas resistentes^{13,36}. Este hecho es más evidente al analizar la distribución de CMI pues a una CMI de 4 $\mu\text{g/ml}$ son inhibidos el 82,3% de las cepas sensibles y el 48% de las resistentes a vancomicina³⁶.

Frente a *L. monocytogenes* imipenem es aproximadamente 6 veces más activo que meropenem² y éste 10 veces más activo que ertapenem¹⁴.

Frente a bacterias anaerobias la actividad de los carbapenems es excelente. Frente a *Bacteroides* del grupo *fragilis* doripenem es similar a imipenem y meropenem y todos más activos que ertapenem^{49,52}. Meropenem y doripenem son claramente más activos que imipenem y ertapenem frente a *C. difficile*^{2,13,49,52}. *Prevotella/Porphyrromonas, Fusobacterium spp., Bilophila wadsworthia, C. perfringens* y los cocos grampositivos son muy sensible a todos los carbapenems^{49,52}. Frente a *Sutterella wadsworthensis* ertapenem es el más activo y doripenem el que muestra menor actividad⁵².

Como se ha mencionado, la resistencia a carbapenems generalmente es cruzada, aunque depende de los mecanismos de resistencia implicados y del carbapenem estudiado (p. ej., imipenem no es afectado por las bombas de eflujo mientras que ertapenem es el más sensible a su acción). Por este motivo, debe analizarse de forma individual el comportamiento de cada carbapenem frente a cepas con mecanismos de resistencia a estos antimicrobianos.

En enterobacterias, doripenem ha demostrado actividad frente a *S. marcescens* ($\leq 4 \mu\text{g/ml}$) resistentes a carbapenems por producción de SME-1, aunque el escaso número de cepas estudiadas (2 cepas) impiden sacar conclusiones²⁴, especialmente por la carencia de actividad (CMI $> 32 \mu\text{g/ml}$) frente a otras 2 cepas en las que no estaban tipados los mecanismos de resistencia a imipenem y meropenem²⁵. La actividad de doripenem a una concentración $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ oscila entre el 75-100% frente a *Enterobacter spp.* resistentes a carbapenems y es aproximadamente del 33% en *K. pneumoniae* resistentes a este grupo de antimicrobianos^{24,25}.

La actividad de doripenem es superior a la de meropenem en cepas de *P. aeruginosa* con mecanismos de resistencia a carbapenems^{25,56}. En cepas resistentes a imipenem, el 56,25% muestra CMI $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ de doripenem⁵⁶ y un porcentaje similar (55,6%) muestra sensibilidad a doripenem, considerando como punto de corte $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ²⁵. El 90% de las cepas resistentes a imipenem son inhibidas por doripenem a $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ ²⁵. Aproximadamente el 30% de cepas resistentes a carbapenems muestran CMI de doripenem $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ frente a un 2,9% a meropenem. El 40% muestra CMI de $8 \mu\text{g/ml}$. El 6,7% de cepas con metalo β -lactamasas etiquetadas genéticamente (IMI, VIM y SPN) y con CMI $> 4 \mu\text{g/ml}$ para meropenem e imipenem mostraron CMI $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ para doripenem²⁴. De igual forma, un aislamiento productor de IMI-7 sólo fue sensible a doripenem⁴⁶.

La actividad de doripenem es menor en *Acinetobacter spp.*, manteniéndose resistentes a doripenem las cepas resistentes a imipenem²⁵. En otras series y utilizando como punto de corte ≤ 4 , el 20,8% de *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenems es sensible a doripenem, frente a un 16,7% a imipenem y un 4,2% a meropenem^{24,27}. Esto se podría deber al fenotipo de resistencia, pues las cepas productoras de OXA 24 son uniformemente resistentes a todos los carbapenems mientras que en las de OXA-58 la actividad de doripenem es muy superior a la de meropenem e imipenem⁶¹.

El pH ácido no afecta a la actividad de meropenem pero sí a la de imipenem y no hay datos del comportamiento de doripenem. Presenta un escaso efecto inóculo, algo más marcado en gramnegativos y a altas concentraciones bacterianas^{2,5,11}.

A diferencia de otros β -lactámicos, los carbapenems tienen un efecto postantibiótico corto en grampositivos y significativo en gramnegativos, y es de especial importancia en patógenos clave como *P. aeruginosa* (1,8 h in vitro y 4,3 h in vivo)^{2,8,12,13}.

En general, presentan acción sinérgica con aminoglucósidos –aunque puede ser indiferente– frente a enterobacterias, *Pseudomonas spp.*, otros bacilos gramnegativos y cocos grampositivos. También se ha demostrado sinérgico (o ausencia de antagonismo) con glucopéptidos en *S. aureus* –incluidas cepas resistentes a meticilina–, lo que puede justificar su asociación. El 92% de las cepas de SARM muestra este sinérgico con doripenem^{8,18}. En enterococos y SARM se ha demostrado actividad sinérgica de doripenem con daptomicina^{8,18}. No se ha demostrado la utilidad en clínica de otros sinérgicos en especies resistentes¹², aunque los datos disponibles avalan la posibilidad de asociación de doripenem con amikacina, levofloxacino, daptomicina, vancomicina y linezolid^{8,18}. La asociación con cotrimoxazol puede ser antagónica en *P. aeruginosa*¹⁸.

Valoración de la sensibilidad in vitro

Los puntos de corte de las CMI propuestas por el CLSI y el Comité Europeo de Evaluación de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) para los diferentes carbapenems se muestran en las tablas 3 y 4^{54,62,63}. En la actualidad, el CLSI ha establecido los puntos de corte para doripenem y reevaluado los de meropenem, imipenem y ertapenem⁶². En general, los valores de las CMI recomendados por el CLSI son ligeramente superiores en gramnegativos e inferiores en grampositivos respecto a los establecidos por el EUCAST.

Por el método de difusión disco-placa, con discos de $10 \mu\text{g}$ de imipenem y meropenem, halos $\geq 16 \text{ mm}$ en *Staphylococcus spp.*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* se consideran sensibles, entre 14-15 mm intermedios y $\leq 13 \text{ mm}$ resistentes. En el caso de doripenem, los puntos de corte propuestos, pero no aceptados, son: $\leq 10 \text{ mm}$ resistente, 11-13 mm intermedio y $\geq 14 \text{ mm}$ sensible⁴⁸. En el caso de enterobacterias, tras los nuevos criterios revisados por CLSI, con discos de $10 \mu\text{g}$ de imipenem, meropenem y doripenem, halos $\geq 23 \text{ mm}$ se consideran sensibles, entre 20-22 mm intermedios y $\leq 19 \text{ mm}$ resistentes.

Como se ha comentado, el aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas está emergiendo como un problema importante nosocomial que hace necesaria la detección y, sobre todo, el control de estas cepas para evitar su transferencia. Este mecanismo de resistencia suele pasar desapercibido, ya que si bien las cepas portadoras de carbapenemasas presentan valores de CMI ele-

Tabla 3

Valoración de la sensibilidad in vitro de los carbapenems disponibles. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y Food and Drug Administration (FDA)^{54,62}

	CLSI												FDA
	Ertapenem ($\mu\text{g/ml}$)			Imipenem ($\mu\text{g/ml}$)			Meropenem ($\mu\text{g/ml}$)			Doripenem ($\mu\text{g/ml}$)			Doripenem ($\mu\text{g/ml}$)
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S
Enterobacterias	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1	≤ 1	2	≥ 4	≤ 1	2	≥ 4	≤ 1	2	≥ 4	$\leq 0,5$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-			≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 2
BGNF ^a		-		≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	$\leq 1^b$
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 2	4	≥ 8	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	-
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1	2	≥ 4	$\leq 0,12$	0,25-0,5	≥ 1	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1	-
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 1						$\leq 0,5$			$\leq 0,5$			$\leq 0,12^c$
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,5$			≤ 4			$\leq 0,5$			$\leq 0,5$			-
Anaerobios	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1

^a*Burkholderia cepacia*: sólo meropenem.

^b*Acinetobacter spp.*

^cSólo *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*.

Tabla 4
Valoración de la sensibilidad in vitro de los carbapenems disponibles. EUCAST 2009⁶⁰

	Doripenem (µg/ml)		Ertapenem (µg/ml)		Imipenem (µg/ml)		Meropenem (µg/ml)	
	S	R	S	R	S	R	S	R
Enterobacterias	≤ 1	> 4	≤ 0,5	> 1	≤ 2	> 8	≤ 2	> 8
<i>Pseudomonas</i>	≤ 1	> 4	-	-	≤ 4	> 8	≤ 2	> 8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 1	> 4	-	-	≤ 2	> 8	≤ 2	> 8
<i>Staphylococcus</i> ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i>	-	-	-	-	≤ 4	> 8	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1	> 1	≤ 0,5	> 0,5	≤ 2	> 2	≤ 2	> 2
Otros <i>Streptococcus</i> ^b	≤ 1	> 1	≤ 0,5	> 0,5	≤ 2	> 2	≤ 2	> 2
<i>H. influenzae</i> ; <i>M. catarrhalis</i>	≤ 1	> 1	≤ 0,5	> 0,5	≤ 2	> 2	≤ 2	> 2
Anaerobios	≤ 1	> 1	≤ 1	> 1	≤ 2	> 8	≤ 2	> 8

^aSensibilidad según metilina.

^bIncluidos estreptococos β-hemolíticos A, B, C y G.

vados a los carbapenems (2-4 µg/ml) éstos se mantienen dentro del rango de sensibilidad aceptado por el CLSI.

Según unas normas recientemente publicadas por este organismo⁶⁴, se debe sospechar la presencia de carbapenemasas en enterobacterias que presenten valores de CMI de 2 µg/ml a ertapenem, o 2-4 µg/ml a imipenem y meropenem, o bien un halo de inhibición de 19-21 mm con ertapenem o 16-21 mm con meropenem. El disco de ertapenem es el más sensible en la detección de carbapenemasas, pero el menos específico (puede dar falsos positivos en CTX-M). El CLSI no recomienda utilizar el disco de imipenem, aunque otros autores realizan el cribado en cepas que presentan un halo para imipenem ≤ 21 mm (excluyendo a la tribu Proteae, y con la excepción de *Salmonella* que requiere un halo de ≤ 24 mm).

Las cepas que presentan estas características se deben estudiar fenotípicamente mediante el test de Hodge modificado, y posteriormente confirmadas con el estudio genotípico mediante PCR que se considera la prueba de referencia.

El método de Hodge se realiza sembrando una placa de agar Mueller Hinton con una suspensión 0,5 McFarland de *E. coli* ATCC 25922, a continuación se deposita un disco de ertapenem o meropenem en el centro y se realiza una estría con la cepa problema desde el disco hasta el borde de la placa. Se incuba 18-24 h y se observa el crecimiento. Una deformación o un crecimiento dentro del halo de inhibición se considera positivo y, por tanto, la cepa es productora de carbapenemasas (fig. 2).

El test de Hodge sólo detecta la presencia de carbapenemasas. La identificación de las diferentes clases moleculares (A, B y D) puede realizarse según las técnicas estándares²⁸ y confirmarse de manera definitiva mediante la detección con PCR de los genes que codifican a las diferentes carbapenemasas.

Las metalo-β-lactamasas (clase molecular B, grupo funcional 3) son inhibidas por EDTA (sinergismo con la doble tira de E-test: imipenem e imipenem + EDTA), resistentes a los inhibidores de β-lactamasas y no afectan a aztreonam. Las carbapenemasas de la clase A (grupo funcional 2f) por el contrario son sensibles a los inhibidores y resistentes a aztreonam (excepto las de tipo GES).

Es importante hacer constar en el informe que la cepa es productora de carbapenemasas, sugiriendo vigilar la evolución clínica por la posibilidad de un fracaso terapéutico.

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los antimicrobianos disponibles se reflejan en la tabla 5. Los parámetros de meropenem e imipenem son semejantes y en éste la farmacocinética intramuscular (i.m.) es similar a la intravenosa (i.v.)^{2,8,10,15,65}.

Doripenem muestra unos parámetros farmacocinéticos lineales para un rango de dosis de 500 a 1.000 mg administrado i.v. durante

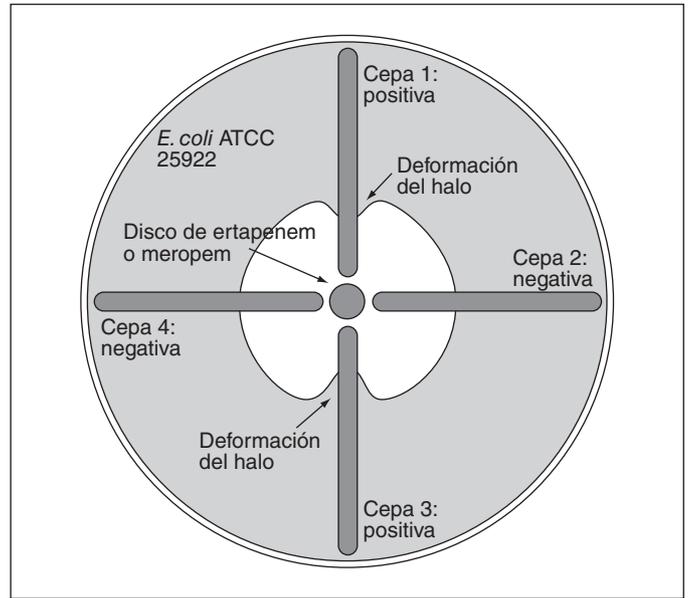


Figura 2. Método de Hodge modificado.

Tabla 5
Parámetros farmacocinéticos de los carbapenems disponibles

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Dosis i.v. (g)	1	1	1	500 mg
C _{max} (mg/l)	69,9	61,6	164,6	23
t 1/2 (h)	1,11	0,98	4	1
Vd (l)	14,4	12,5	9,8	16,8
AUC (mg/h/l)	92,5	90,8	577,1	36
Unión a proteínas (%)	20	2	85-95	9
Recuperación urinaria (%)	74	75	80-95	71/15*
Estabilidad en solución acuosa (temperatura ambiente) (h)	4	6	6	12

AUC: área bajo la curva; C_{max}: concentración plasmática máxima; i.v.: intravenoso; t1/2: hemivida plasmática; Vd: volumen de distribución.

*Principio activo intacto/metabolitos.

1 o 4 h. La administración i.v. en sujetos sanos de 500 mg de doripenem proporciona concentraciones séricas máximas de 23 mg/l y un área bajo la curva (AUC) de 36,3 mg/h/l. Tras la administración de 500 mg y 1 g durante 4 h se obtienen concentraciones séricas máximas de 8 y 17 mg/l y el AUC es de 34 mg/h/l y 68 mg/h/l, respectivamente. La semivida de eliminación plasmática es de 1 h y el aclaramiento plasmático es de 15,9 l/h. La fijación a proteínas plasmáticas es del 8,1% y es independiente de las concentraciones plasmáticas (80-95%). El volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 16,8 l. La eliminación urinaria es independiente de la dosis y la proporción de dosis presente en orina es de aproximadamente el 71% como principio activo intacto y el 15% como metabolitos a las 24-48 h de la administración. No se excreta en heces (< 1% tras 1 semana). Se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal^{8,10,18}.

Como el resto de los carbapenems, doripenem penetra de forma adecuada en la mayor parte de los fluidos y tejidos corporales (líquido peritoneal, bilis, orina, líquido sinovial, tejidos dérmicos, hueso, esputo, etc.)^{2,8,10,15}. El acceso de imipenem y ertapenem a líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitado. En las meningitis, meropenem alcanza valores superiores a las CMI de los agentes causales habituales². No hay datos de la penetración en LCR de doripenem. Todos se eliminan por hemodiálisis, aunque la cilastatina no completamente.

No está autorizado el uso de imipenem en la infancia y, aunque no se recomienda, se ha utilizado meropenem en menores de 3 me-

ses². A pesar de haber poca experiencia, la FDA ha autorizado la utilización de ertapenem en niños. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de doripenem en niños¹⁵.

Un aspecto diferencial importante de doripenem es su mayor estabilidad en solución respecto a imipenem y meropenem (12 h a 25 °C en solución salina al 0,9%) que permite ampliar el tiempo de perfusión a 4 h⁶⁶. Imipenem y meropenem son relativamente inestables en solución (el 10% de degradación a 25 °C a las 3,5 y 5,5 h, respectivamente) por lo que el tiempo de perfusión no puede ser superior a 2-3 h⁸. Recientemente se ha actualizado la ficha técnica de meropenem, donde se establece que el intervalo de tiempo entre el inicio de la reconstitución y el final de la inyección o perfusión intravenosa no debe exceder de 1 h.

Farmacocinética-farmacodinamia

Los carbapenems, como el resto de los β -lactámicos, son antimicrobianos con actividad dependiente del tiempo. Por este motivo, un parámetro de valoración de eficacia clínica adecuado es el denominado "tiempo sobre la CMI" ($T > CMI$), es decir, el tiempo –en porcentaje– del intervalo de dosificación en el que la concentración de antimicrobiano supera a las CMI de las bacterias diana. Por su elevado poder bactericida, efecto postantibiótico y elevada afinidad por PBP esenciales los carbapenems requieren un $T > CMI$ menor que otros β -lactámicos. Se ha sugerido que $T > CMI$ del 20% (el 30% en penicilinas y el 40% en cefalosporinas) son suficientes para lograr un efecto bacteriostático y $T > CMI$ del 30-40% (el 50% en penicilinas y el 60-70% en cefalosporinas) son adecuados para garantizar un efecto bactericida máximo⁸. Prever la eficacia en infecciones causadas por cepas productoras de BLEE es especialmente importante. En cepas no productoras, meropenem e imipenem tienen una probabilidad cercana al 100% de superar el 40% del $T > CMI$ mientras que en ertapenem esta probabilidad es ligeramente inferior, del orden del 94%⁶⁷. En cepas productoras de BLEE meropenem e imipenem muestran probabilidades de alcanzar valores de $T > CMI$ del 40% similares a los obtenidos en cepas no productoras mientras que ertapenem no supera el 78%⁶⁷. Doripenem muestra una probabilidad del 99-100% de alcanzar valores de $T > CMI$ del 35 % frente a cepas con $CMI \leq 2 \mu\text{g/ml}$ mediante la administración de 500 mg durante 60 min cada 8 h. En cepas con $CMI > 2 \mu\text{g/ml}$ se logra una probabilidad del 100% de alcanzar valores de $T > CMI$ del 35% prolongando el tiempo de perfusión del régimen anterior a 4 h.

Atendiendo a este parámetro, la eficacia terapéutica puede mejorarse utilizando dosis más elevadas, disminuyendo el intervalo terapéutico o prolongando el tiempo de perfusión sin incrementar la dosis. En este sentido, se ha demostrado que la eficacia clínica de meropenem es idéntica con 500 mg/6 h y con 1 g/8 h⁶⁸ y que el aumento del tiempo de perfusión de doripenem (posible por su mayor estabilidad), sin aumentar el número de dosis ni la cantidad total de antimicrobiano, incrementa el $T > CMI$. Además, se ha demostrado que la disminución del intervalo terapéutico ofrece una mayor seguridad de alcanzar un $T > CMI$ prologado y un mayor poder bactericida que la utilización de dosis elevadas^{10,18,69}.

Indicaciones clínicas

Por el amplio espectro de actividad y especiales características farmacocinéticas, imipenem y meropenem están indicados en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves. Son los antimicrobianos de elección en el tratamiento empírico de infecciones en las que se sospecha la implicación de microorganismos productores de BLEE o de AmpC que desarrollan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, y en pacientes que han recibido previamente antimicrobianos de amplio espectro por la posibilidad de haber seleccionado cepas multirresistentes. También son de elección en infecciones de etiología polimicrobiana o mixta.

Numerosos estudios clínicos⁷⁰ han avalado la efectividad de ambos, bien en monoterapia o asociados a otros antimicrobianos, en el tratamiento nosocomial de bacteriemias y sepsis, infecciones graves de piel y tejidos blandos, infecciones osteoarticulares, infecciones intraabdominales (no indicado en las de adquisición comunitaria), infecciones urinarias complicadas, infecciones ginecológicas complicadas, y en la neumonía nosocomial grave. La mayor actividad de meropenem frente a *Pseudomonas* spp. determina que sea el fármaco de elección en la fibrosis quística y en el paciente neutropénico febril. Está indicado en el tratamiento de meningitis en niños y adultos, en especial en meningitis nosocomiales producidas por *Pseudomonas* spp. y bacilos gramnegativos resistentes a otros antimicrobianos. Algunos trabajos han demostrado su eficacia en meningitis por *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefalosporinas de tercera generación⁷¹. La alta incidencia de convulsiones asociadas a imipenem limita su uso en esta indicación. Para evitar el desarrollo de resistencias, no deben utilizarse en profilaxis quirúrgica al haber otras alternativas con menor espectro, igual eficacia y más económicas.

Ertapenem presenta un espectro más reducido que no incluye patógenos nosocomiales relevantes como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp., lo que relega su uso al tratamiento de infecciones leves o moderadas adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario. Las indicaciones aprobadas por la EMEA figuran en la tabla 6⁷². No se ha establecido su eficacia en el tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad producidas por *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, ni en las infecciones de pie diabético asociadas a osteomielitis. Tampoco se ha establecido su eficacia como profilaxis en intervenciones que superen las 4 h. Aunque es un antibiótico de diagnóstico hospitalario, constituye una alternativa para los pacientes subsidiarios de tratamiento parenteral ambulatorio por su buena tolerancia y su cómoda dosificación. A pesar de haber una formulación i.m., en España sólo está disponible la presentación i.v.

Doripenem es el último carbapenem introducido en clínica, aprobado por la EMEA para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas del tracto urinario, y pielonefritis y neumonías nosocomiales (incluidas las asociadas a ventilación mecánica).

La evidencia de la eficacia y seguridad de doripenem en estas indicaciones se ha efectuado esencialmente en 6 ensayos clínicos multicéntricos, internacionales, en fase III, aleatorizados y de no inferioridad (tabla 7).

Con relación a las infecciones intraabdominales complicadas, doripenem (500 mg/8 h en perfusión de 1 h) ha demostrado, en ensayos doble ciego con 962 pacientes, tener una tolerancia y eficacia no inferior a la de meropenem (1 g/8 h)⁷³⁻⁷⁵.

En 2 ensayos clínicos realizados en pacientes con neumonía nosocomial, doripenem (500 mg/8 h en perfusión de 1 o 4 h) presentó buena tolerancia y demostró ser no inferior en eficacia frente a imipenem (500 mg/6 h o 1 g/8 h en perfusión de 30 y 60 min, respectivamente) y piperacilina/tazobactam (4,5 g/6 h en perfusión de 30 min) en el tratamiento de neumonías nosocomiales, solas o asociadas a ventilación asistida^{76,77}.

Tabla 6

Indicaciones clínicas de ertapenem y doripenem aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁷²

Ertapenem	Doripenem
Neumonía adquirida comunidad	Infecciones intraabdominales complicadas
Infecciones intraabdominales	Infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis
Infecciones ginecológicas agudas	Neumonía nosocomial (incluida la asociada a ventilación mecánica)
Infecciones del pie diabético que afectan a la piel y tejidos blandos	
Profilaxis de infecciones en herida quirúrgica después de cirugía colorrectal programada en adultos	

Tabla 7
Ensayos clínicos de doripenem

Ensayo Autor Características	Pacientes -Incluidos -Tratados -Completado estudio	Tratamiento	Duracion Comentarios	Objetivo principal	Resultados Curación clínica (%)		Resultados Curación clínica (%)	
					CE	CMIIT	ME	MMIT
Neumonía nosocomial								
DORI-9	448	Doripenem 500 mg/8 h;	- 7-14 días	Porcentaje curación a los 7-14 días de finalizado el tratamiento	81,3	69,5	82,1	67,6
Réa-Neto et al ⁷⁶	444	perfusión 1 h	- Posibilidad de cambiar		79,8	64,1	78,3	67,4
Abierto, aleatorio, fase III, no inferioridad	382	Piper/tazobactam 4,5 g/6 h; 30 min	a levofloxacin oral a los 3 días					
DORI-10	531	Doripenem 500 mg/8 h;	- 7-14 días	Porcentaje curación a los 7-14 días de finalizado el tratamiento	68,3	59,0	69,0	57,9
Chastre et al ⁷⁷	525	perfusión 4 h	- No posibilidad		64,8	57,8	64,5	58,7
Abierto, aleatorio, fase III, no inferioridad	353	Imipenem 500 mg/6 h; 30 min Imipenem 1 g/8 h; 60 min	de cambiar					
IIA								
DORI-7	476	Doripenem 500 mg/8 h;	- 5-14 días	Respuesta clínica a los 21-60 días de finalizado el tratamiento			85,9	77,9
Lucasti et al ⁷³	471	perfusión 1 h	- Posibilidad de cambiar				85,3	78,9
Doble ciego, aleatorio, fase III, no inferioridad	414	Meropenem 1 g/8 h	a amoxicilina/clavulánico oral a los 3 días					
DORI-8	486	Doripenem 500 mg/8 h;	- 5-14 días	Respuesta clínica a los 21-60 días de finalizado el tratamiento	83,9	74,1	83,3	74,5
Malafaia et al ⁷⁴	475	perfusión 1 h	- Posibilidad de cambiar		85,5	79,3	83,0	75,7
Doble ciego, aleatorio, fase III, no inferioridad	412	Meropenem 1 g/8 h	a amoxicilina/clavulánico oral a los 3 días					
DORI 7 y DORI 8	962	Doripenem 500 mg/8 h;		Respuesta clínica a los 21-60 días de finalizado el tratamiento			84,6	76,2
Solomkin et al ⁷⁵	946	perfusión 1 h					84,1	77,3
(n = 962)	826	Meropenem 1 g/8 h						
ITU								
DORI-5	753	Doripenem 500 mg/8 h;	- 10 días	Erradicación microbiológica a los 6-9 días de finalizado el tratamiento	95,1	NR	82,1	79,2
Naber et al ⁷⁸	748	perfusión 1 h	- Posibilidad de cambiar		90,2	NR	83,4	78,2
Doble ciego, aleatorio, fase III, no inferioridad	597	Levofloxacin 250 mg/i.v./ día 1 h	a levofloxacin oral a los 3 días					

CE: pacientes clínicamente evaluables; cMIIT: pacientes que recibieron al menos 1 dosis de fármaco y cumplían los criterios clínicos del ensayo; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; ME: pacientes con datos microbiológicos evaluables; mMIIT: pacientes dentro del grupo cMIIT con patógeno identificado y antibiograma.

Asimismo, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, doripenem ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado, con una efectividad clínica y una eficacia microbiológica no inferior a levofloxacin (250 mg/día en perfusión de 1 h) en infecciones complicadas de vías urinarias y pielonefritis⁷⁸.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas descritas con más frecuencia se producen tras la administración simultánea de imipenem/cilastatina y ciclosporina, teofilina y ganciclovir².

No se deben administrar meropenem, ertapenem ni doripenem junto con probenecid debido a que este último bloquea la secreción tubular activa de estos antimicrobianos, aumentando su vida media y la concentración plasmática^{2,10}. Tampoco deben administrarse junto a ácido valproico ya que, por un mecanismo aún desconocido, las concentraciones séricas de este último pueden descender hasta valores subterapéuticos¹⁰.

Efectos secundarios

El perfil de toxicidad de los carbapenems es similar salvo en el SNC^{9,10,15,18}. Se toleran bien y raramente determinan una interrupción del tratamiento. Los porcentajes de abandono del tratamiento de imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem y doripenem son del 1,8, 1,4, 1,3 y 0,1%, respectivamente^{2,10}.

Hay alergenicidad cruzada entre los carbapenems y penicilina y cefalosporinas por lo que está contraindicado su empleo en pacientes con alergia a estos antimicrobianos^{9,10,15,18}.

Las reacciones adversas más habituales son náuseas (más frecuentes con imipenem en casos de administración rápida, en neutropénicos y con dosis altas, y con ertapenem), cefaleas, diarrea, vómi-

tos, flebitis, exantema y prurito^{9,10,15,18}. La toxicidad neurológica, aunque rara, es más frecuente tras la administración de imipenem-cilastatina. La aparición de convulsiones con meropenem, ertapenem y doripenem es escasa y similar a la que se observa con otros antimicrobianos^{2,9-11,15,18}. Se han descrito alteraciones hematológicas como leucopenia, eosinofilia o trombocitosis y bioquímicas como incrementos moderados y transitorios de transaminasas, fosfatasa alcalina o prueba de Coombs positiva^{2,10,18}. Otros efectos adversos comunicados durante la fase poscomercialización de doripenem son necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven-Johnson¹⁵.

No se han realizado estudios en embarazadas, por lo que no está indicada la utilización de carbapenems en este período, a menos que el beneficio supere los posibles riesgos para el feto o que no haya otra alternativa terapéutica. Se excretan por la leche materna, por lo que se aconseja suspender la lactancia cuando se precise su uso clínico. La excreción de doripenem en la leche sólo se ha demostrado en un modelo murino⁷².

Tras la administración de doripenem en aerosol se han descrito casos de neumonitis, por lo que esta vía no es adecuada¹⁸.

Efectos ecológicos

Los más importantes derivan del impacto sobre la flora normal favoreciendo la colonización/infección por bacterias patógenas y/o multirresistentes y la inducción de resistencias.

El efecto de todos los carbapenems sobre la flora fecal no es muy marcado debido a la escasa eliminación en heces. Además, tras la interrupción del tratamiento la flora fecal se recupera en 1-2 semanas^{2,18}. Pueden ocasionar diarrea asociada a antimicrobianos, incluida colitis pseudomembranosa, en un porcentaje muy bajo de pacientes (doripenem < 1%)^{10,15,18,79}. Ocasionalmente, se han descrito colonizaciones y sobreinfecciones por microorganismos resistentes, como

enterococos, estafilococos coagulasa negativa, *Pseudomonas* spp., etc. En unidades de oncología y hematología, con amplio uso de carbapenems, se ha comunicado un mayor aislamiento de *S. malthophilia*^{2,11}. La candidiasis oral y vulvar es frecuente tras la administración de doripenem¹⁸.

Imipenem es inductor de la producción de AmpC en *P. aeruginosa*, *E. cloacae* y *C. freundii*, aunque habitualmente no produce desrepresión. Meropenem y doripenem tienen menor poder de inducción^{2,8,10,47}. El riesgo de inducción de resistencias con ertapenem es bajo siempre que se utilice adecuadamente. Se ha comunicado la emergencia de resistencia durante el tratamiento con ertapenem en una cepa de *K. pneumoniae* productora de BLEE⁴⁷. La ausencia de actividad de ertapenem frente a *P. aeruginosa* y otros BGNNF reduce la presión selectiva frente a estas bacterias y, en consecuencia, disminuye la probabilidad de selección de resistencias a otros carbapenems. Imipenem en enterobacterias es inductor de la producción de carbapenemasas cromosómicas de la clase A²⁸ y en *P. aeruginosa* de mutaciones en *nfxC* (aproximadamente en el 15-25% de los pacientes tratados) que determinan la pérdida de la proteína OprD y, en consecuencia, resistencia a imipenem^{11,42,47}. Doripenem es poco inductor de resistencias a carbapenems en *P. aeruginosa* (10⁻⁹ doripenem y meropenem, 10⁻⁷ imipenem) y menos si se asocia a un aminoglucósido^{8-10,31,46,47,80}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kahan JS, Kahan FM, Goelgelman R, Currie SA, Jackson M, Stapley EO, et al. Thienamycin, a new β -lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot.* 1979;32:1-12.
- García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, García García MI. Carbapenémicos y monobactámicos. En: García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Gobernado M, Pícazo JJ, Prieto J, editores. *Antimicrobianos en medicina*. 2.ª ed. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 173-87.
- Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24 Suppl A:1-7.
- Hammond ML. Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:7-9.
- Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1633-41.
- Edwards JR, Turner PJ. Laboratory data which differentiate meropenem and imipenem. *Scand J Infect Dis.* 1995;Suppl 96:5-10.
- Iso Y, Irie T, Nishino Y, Motokawa K, Nishitani Y. A novel 1 beta-methylcarbapenem antibiotic, S-4661. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(5-substituted pyrrolidin-3-ylthio)-1 beta-methylcarbapenems. *J Antibiot (Tokyo).* 1996;49:199-209.
- Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:23-37.
- Poulakou G, Giamarellou H. Doripenem: an expected arrival in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:749-71.
- Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2008;68:2021-57.
- Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:420-34.
- Fish DN, Singletary TJ. Meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Pharmacotherapy.* 1997;17:644-69.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, Fritsche TR, Sader HS. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:144-54.
- Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Activity of three (beta)-lactams (ertapenem, meropenem and ampicillin) against intraphagocytic *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:897-904.
- Greer ND. Doripenem (Doribax): the newest addition to the carbapenems. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2008;21:337-41.
- Davies TA, Shang W, Bush K, Flamm RK. Affinity of doripenem and comparators to penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1510-2.
- Jackson JJ, Kropp H. β -lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: in vitro comparison of penicillin-binding protein (PBP) 2-specific imipenem and PBP 3-specific ceftazidime. *J Infect Dis.* 1992;165:1033-41.
- Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clin Ther.* 2009;31:42-63.
- Davies TA, Shang W, Bush K, Flamm RK. Activity of doripenem and comparator beta-lactams against US clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with defined mutations in the penicillin-binding domains of pbp1a, pbp2b and pbp2x. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:751-3.
- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:19045.
- Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 6:2-8.
- Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J Antimicrob Chemother.* 1995;36:335-42.
- Livingstone D, Gill MJ, Wise R. Mechanisms of resistance to the carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35:1-5.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3136-40.
- Pillar CM, Torres MK, Brown NP, Shah D, Sahn DF. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:4388-99.
- Mendes RE, Rhomborg PR, Bell JM, Turmidge JD, Sader HS. Doripenem activity tested against a global collection of *Enterobacteriaceae*, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:415-25.
- Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52:71-4.
- Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440-58.
- Walsh F. Doripenem: a new carbapenem antibiotic a review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:789-94.
- Bandoh K, Watanabe K, Muto Y, Tanaka Y, Kato N, Ueno K. Conjugal transfer of imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. *J Antibiot (Tokyo).* 1992;45:542-7.
- Jones J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:561-75.
- Tibbetts R, Frye JG, Marschall J, Warren D, Dunne W. Detection of KPC-2 in a clinical isolate of *Proteus mirabilis* and first reported description of carbapenemase resistance caused by a KPC beta-lactamase in *P. mirabilis*. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3080-3.
- Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, Palepou MF, Goering RV, Hanson ND. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:557-62.
- Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:470-82.
- Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE 3rd, Blanchard JS. Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2009;323:1215-8.
- Fritsche TR, Sader HS, Stillwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent Gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:440-6.
- Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:826-36.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1313-9.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:228-36.
- Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol.* 2007;2:501-12.
- Carrère A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2950-4.
- Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1379-82.
- Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:247-50.
- Hancock REW, Speert DP. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. *Drug Resist Updates.* 2000;3:247-55.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3086-92.
- Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:367-71.
- Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:1102-11.
- Brown SD, Traczewski MM. Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: tentative disc diffusion criteria and quality control. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:944-9.
- Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA. In vitro activities of doripenem, a new broad-spectrum carbapenem, against recently collected clinical anaerobic isolates, with emphasis on the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:4492-6.

50. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:974-84.
51. Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:426-33.
52. Goldstein EJ, Citron DM. Activity of a novel carbapenem, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:447-54.
53. Jones RN, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Stilwell MG. In vitro potency of doripenem tested against an international collection of rarely isolated bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:434-9.
54. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. M100-S18. 2008.
55. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2831-7.
56. Traczewski MM, Brown SD. In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:819-21.
57. Chen Y, Garber E, Zhao Q, Ge Y, Wikler MA, Kaniga K, et al. In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2510-1.
58. Yeo SF, Livermore DM. Comparative in vitro activity of biapenem and other carbapenems against *Haemophilus influenzae* isolates with known resistance mechanisms to ampicillin. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33:861-5.
59. Livermore DM. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63:455-8.
60. Ge Y, Wikler MA, Sahn DF, Blosser-Middleton RS, Karlowsky JA. In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1384-96.
61. Martí S, Sánchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:181-2.
62. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update). M100-S20. 2010.
63. EUCAST. Disponible en: <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICCarbapenems.html>
64. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. M100-S19. 2009.
65. Fernández Gallego V, Muñoz Juárez MJ, Honorato Pérez J, Gil Aldea I. Farmacocinética y farmacodinamia de ertapenem. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; Supl 3:2-6.
66. Psathas PA, Kuzmission A, Ikeda K, Yasuo S. Stability of doripenem *in vitro* in representative infusion solutions and infusion bags. *Clin Ther.* 2008;30:2075-87.
67. Moczygmba LR, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic modeling of carbapenems and fluoroquinolones against bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Ther.* 2004;26:1800-7.
68. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:23-8.
69. Ikawa K, Morikawa N, Uehara S, Monden K, Yamada Y, Honda N, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:276-9.
70. Mohr JF. Update on the efficacy and tolerability of Meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2008;47 Suppl 1:S41-51.
71. John CC, Aouad G, Berman B, Schreiber JR. Successful meropenem treatment of multiply resistant pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:1009-11.
72. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Diponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
73. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008;30:868-83.
74. Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Poster L-1564b.
75. Solomkin JS, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Doripenem vs meropenem with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated intra-abdominal infections. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, IL. September 17-20, 2007. Poster L-487.
76. 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;24:2113-26.
77. 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;36:1089-96.
78. Naber K, Redman R, Kotey P, Llorens L, Kaniga K. Intravenous therapy with doripenem versus levofloxacin with an option for oral step-down therapy in the treatment of complicated urinary tract infections and pyelonephritis. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Munich, Germany. March 31-April 3, 2007. Poster P833.
79. Owens RC Jr. An overview of harms associated with beta-lactam antimicrobials: where do the carbapenems fit in? *Crit Care.* 2008;12 Suppl 4:S3.
80. Huynh HK, Biedenbach DJ, Jones RN. Delayed resistance selection for doripenem when passaging *Pseudomonas aeruginosa* isolates with doripenem plus an aminoglycoside. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55:241-3.