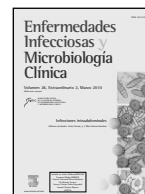




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Papel de los nuevos carbapenémicos en la infección intraabdominal nosocomial

José María Aguado

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infección intraabdominal
Doripenem
Carbapenemes

La infección intraabdominal complicada requiere tratamiento quirúrgico y tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro utilizado de la forma más precoz posible. Doripenem es un carbapenémico de amplio espectro que proporciona una cobertura frente a los organismos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos claves en la infección intraabdominal.

Doripenem ha demostrado que no es inferior con respecto a meropenem en 2 ensayos en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas. Combinando los resultados de ambos estudios, se alcanzó la curación clínica en el 85,9% de pacientes tratados con doripenem y en el 85,3% de los tratados con meropenem. La erradicación microbiológica se alcanzó en el 84,3% de los pacientes con doripenem y en el 84,5% con meropenem. Doripenem fue más eficaz en el tratamiento de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

En resumen, doripenem representa una interesante alternativa para el tratamiento antibiótico empírico de pacientes hospitalizados con infecciones intraabdominales graves.

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

Role of new carbapenems in nosocomial intraabdominal infection

ABSTRACT

Keywords:

Intraabdominal infection
Doripenem
Carbapenems

Complicated intraabdominal infections require surgical intervention and the earliest possible empiric broad-spectrum antibacterial therapy. Doripenem, a broad-spectrum carbapenem, provides coverage of key Gram-negative and positive aerobes and anaerobes encountered in complicated intraabdominal infections.

In two trials in patients with complicated intraabdominal infections, doripenem was not inferior to meropenem. Combining the results of the two studies, clinical cure rates at the test-of-cure assessment were 85.9% with doripenem and 85.3% with meropenem. Microbiological cure rates were 84.3% with doripenem and 84.5% with meropenem. Doripenem was more effective in the treatment of patients with *Pseudomonas aeruginosa*.

In conclusion, doripenem is a valuable addition to the options available for the empirical treatment of hospitalized patients with serious intraabdominal infections.

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

Papel de los carbapenémicos actuales en la infección intraabdominal nosocomial

La infección intraabdominal (IAB) bacteriana complicada requiere una terapia antibiótica temprana y apropiada¹. El tratamiento debe hacerse con antibióticos de amplio espectro y de gran actividad para aumentar así la probabilidad del éxito en estas infecciones polimicrobianas, en las que los microorganismos causantes pueden tener

diferentes patrones de sensibilidad. Posteriormente, debe usarse una estrategia de "desescalamiento" basada en los resultados de los cultivos y la respuesta clínica del paciente².

En este entorno, caracterizado por la presencia cada vez más frecuente de bacterias resistentes, son muy utilizados los carbapenémicos, especialmente imipenem³ y meropenem^{4,5}. Los carbapenémicos presentan el espectro de actividad más amplio dentro de la familia de los β -lactámicos y muestran actividad frente a numerosos patógenos grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios^{6,7}. Los carbapenémicos son estables a la mayoría de las β -lactamasas, incluyendo las β -lactamasas AmpC y las β -lactamasas de espectro exten-

Correo electrónico: jaguadog@medynet.com

dido (BLEE)⁷. Aunque se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las IAB nosocomiales, el uso de los carbapenémicos existentes, imipenem, meropenem y ertapenem, presenta ciertas limitaciones en términos de actividad in vitro e in vivo, resistencia, estabilidad y seguridad^{6,7}.

Imipenem muestra una mayor actividad in vitro frente a especies sensibles de bacterias grampositivas, mientras que meropenem muestra una mayor actividad in vitro frente a patógenos gramnegativos^{6,7}. Ertapenem^{8,9} comparte un espectro de actividad similar a imipenem y meropenem, pero no es activo frente a patógenos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., por lo que se excluye su uso en el tratamiento de las IAB nosocomiales⁶.

Aunque la tasa de curación clínica con los actuales carbapenémicos es elevada, el desarrollo de resistencias en *P. aeruginosa* es frecuente, especialmente con imipenem⁶, aunque también pueden seleccionarse mutantes resistentes de *P. aeruginosa* durante el tratamiento con meropenem¹⁰.

El parámetro farmacodinámico que se correlaciona con la eficacia de los carbapenémicos es el porcentaje de tiempo (%T) en que el antibiótico libre excede la concentración mínima inhibitoria (CMI) (%T > CMI) durante el intervalo de dosificación⁶. El uso de perfusiones prolongadas permite maximizar este %T > CMI mejorando la eficacia y proporcionando una mayor cobertura frente a patógenos con CMI más elevadas, sin incrementar la dosis ni la frecuencia de administración, minimizando así la toxicidad del fármaco. Sin embargo, la inestabilidad de imipenem y meropenem a temperatura ambiente puede limitar su uso en perfusiones prolongadas, ya que la degradación del fármaco aumentaría el riesgo de usar una dosis inferior a la necesaria, con el consecuente riesgo de pérdida de eficacia y de generación de resistencias¹¹.

En términos de seguridad, el uso de imipenem, especialmente en dosis altas, conlleva el riesgo de aparición de convulsiones (desde el 2 al 7,5%)^{12,13}, lo que limita su uso en pacientes con predisposición a presentar convulsiones (patologías coexistentes del sistema nervioso central, edad avanzada, insuficiencia renal). Meropenem está asociado a una menor incidencia de neurotoxicidad en comparación a imipenem.

Las limitaciones asociadas a los carbapenémicos existentes y la creciente aparición de resistencias, se ha traducido en la necesidad de nuevos carbapenémicos que tengan un espectro de actividad más amplio y una mayor actividad frente a los patógenos multirresistentes presentes en las IAB nosocomiales.

Como se ha comentado ya en esta monografía, doripenem es un nuevo carbapenémico, recientemente comercializado en nuestro país, que posee algunas características que lo hacen muy interesante para el tratamiento de la IAB nosocomial.

Características generales de doripenem para el tratamiento de la infección intraabdominal

Doripenem posee un amplio espectro de actividad frente a patógenos grampositivos y gramnegativos, incluyendo enterobacterias productoras de BLEE y AmpC¹⁴. El amplio espectro de doripenem combina la buena actividad de imipenem frente a cocos grampositivos y de meropenem frente a patógenos gramnegativos¹⁵. Doripenem es activo frente a Enterobacteriaceae clínicamente relevantes en IAB nosocomial (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Proteus mirabilis*, entre otras) así como frente a patógenos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.)¹⁵. Debe recordarse que la limitada actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, su escasa actividad frente a *Enterococcus faecalis* (CMI₉₀ = 4-16 µg/ml) y su inactividad frente a *Enterococcus faecium* (CMI₉₀ > 32 µg/ml)¹⁵, podría verse, al menos teóricamente, como una limitación para el tratamiento de la IAB nosocomial, es común a todos los carbapenémicos.

Un aspecto importante de doripenem es que en la actualidad sería el carbapenémico más activo frente a *P. aeruginosa*, independientemente de la sensibilidad de este microorganismo a otros antibióticos¹⁶. La proporción de aislados sensibles a doripenem (88,3%) fue superior que con imipenem (76,3%) y meropenem (85,3%)^{15,16}. En el caso de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem, el 55,6% continuaba siendo sensible a doripenem (CMI ≤ 2 µg/ml) mientras que el 42,5% continuaba siendo sensible a meropenem (CMI ≤ 4 µg/ml)¹⁵. Específicamente, frente a determinadas cepas de *P. aeruginosa* con CMI > 8 µg/ml frente a imipenem y/o meropenem, el 32,4% mostró CMI ≤ 4 µg/ml frente a doripenem¹⁶.

Esta mejor actividad frente a *P. aeruginosa* parece relacionarse con el hecho de que para que aparezca resistencia a doripenem es necesaria la combinación de 2 mecanismos de resistencia de forma simultánea (disminución de permeabilidad y aumento de los mecanismos de eflujo), por lo cual se reduce la probabilidad de la aparición de resistencias durante el tratamiento con este antibiótico^{16,17}.

En el caso de *Acinetobacter* spp. sensible a imipenem, doripenem presenta una actividad comparable a meropenem e imipenem. A bajos rangos de concentraciones, doripenem es más activo que imipenem y meropenem con una CMI₅₀ (0,25 µg/ml) entre 2 y 4 veces inferior a la CMI₅₀ de imipenem (0,5 µg/ml) y meropenem (1 µg/ml), respectivamente¹⁵. En el caso de cepas de *Acinetobacter baumannii* productoras de carbapenemasa OXA-58, la actividad de doripenem es claramente superior a imipenem y meropenem (CMI₉₀ = 8,64 y 64, respectivamente), con un porcentaje mucho menor de cepas con CMI ≥ 8 (el 33% aislados con doripenem frente al 100% de meropenem e imipenem)¹⁸.

Doripenem ha demostrado una excelente actividad bactericida in vitro frente a casi todos los géneros y especies de patógenos anaeróbicos grampositivos y gramnegativos implicados en IAB, como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Prevotella* spp., entre otros¹⁹. Esta actividad es comparable a la de meropenem e imipenem²⁰.

Un aspecto importante en el tratamiento de la infección nosocomial grave es la rápida actividad bactericida de doripenem, que además tiene un efecto postantibiótico prolongado frente a muchos microorganismos¹⁴. Otra ventaja es su mayor estabilidad dentro de los carbapenémicos, lo que permite utilizarlo en perfusión prolongada optimizando su actividad bactericida frente a patógenos con CMI elevadas^{14,21}.

Doripenem, además, tiene una buena distribución tisular alcanzando concentraciones de fármaco superiores a los valores requeridos para inhibir las bacterias más frecuentes implicadas en IAB¹⁴, con un volumen de distribución en el estado estacionario de 16,8 l, similar al volumen del fluido extracelular en humanos. Doripenem presenta una buena tolerabilidad en el sistema nervioso central en ensayos con animales²², y no ha habido ningún caso de convulsiones asociadas al fármaco en los ensayos clínicos¹⁴.

Experiencia con doripenem en infección intraabdominal

Además de por su amplio espectro antimicrobiano, doripenem tiene un evidente papel en el tratamiento de la IAB complicada debido a que alcanza valores elevados en líquido peritoneal, lo que le permite conseguir parámetros de eficacia farmacocinética muy apropiados, especialmente si se utiliza en perfusión continua de 4 h, incluso frente a cepas de *P. aeruginosa* y de otras bacterias más resistentes a los antimicrobianos²³.

Hay 2 estudios en fase 3 doble-ciego, aleatorizados, multicéntricos, donde se comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con doripenem frente a meropenem en pacientes adultos con IAB complicadas^{24,25}. En ambos estudios se comparó una dosis de doripenem intravenoso de 500 mg/8 h frente a meropenem 1 g/8 h. El tratamiento intravenoso podía continuarse por vía oral con amoxicilina/clavulánico tras 72 h de tratamiento, siempre que hubiera una res-

puesta inicial favorable. La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días.

En el primer estudio participaron un total de 476 pacientes y en el segundo un total de 486. Todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía abdominal complicada con IAB, que en algunos casos hacía necesaria una nueva reintervención quirúrgica. En cualquier caso se requería que los microorganismos aislados fueran sensibles a ambos fármacos en estudio.

Los criterios de exclusión de ambos estudios fueron tener un nivel de gravedad APACHE II > 30, haber recibido tratamiento antibiótico previo durante ≥ 24 h en las 48 h previas al inicio del estudio concomitante, presentar una enfermedad rápidamente fatal, tener insuficiencia renal o hepática grave o que el paciente estuviera inmunodeprimido. El 90% de los pacientes tenía una puntuación APACHE II ≤ 10 y el foco de la infección fue una apendicitis en casi el 60% de los pacientes. De éstos, el 50% tenía datos de peritonitis.

La distribución de los microorganismos responsables fue similar en los 2 grupos de antibióticos en los 2 estudios²⁴. La sensibilidad de estos microorganismos al doripenem y meropenem fue del 100% en la mayor parte de los patógenos, incluyendo enterobacterias, *Streptococcus intermedius* y *Bacteroides no-fragilis*. La sensibilidad a doripenem y meropenem para *B. fragilis* fue del 98 y el 99%, respectivamente, y para *P. aeruginosa* fue del 99 y el 97%, respectivamente. Ningún aislamiento de *E. faecalis* fue resistente a (4 µg/ml) doripenem mientras que el 45% de *E. faecium* fue resistente.

Tomando los resultados de ambos estudios de forma conjunta, el 85% de los pacientes tratados con doripenem se curó, frente al 84% de los que recibieron meropenem (tabla 1)^{24,25}. En ambos estudios se demostró la no inferioridad de doripenem frente a meropenem en el análisis de eficacia en la población microbiológicamente evaluable. Ambos estudios cumplieron el margen de no inferioridad del -15% e incluso el margen mucho más reducido del -10%, reflejando la eficacia de doripenem.

Estas tasas de curación clínica fueron comparables entre los diferentes subgrupos de pacientes de acuerdo a las características demográficas y basales (escala APACHE II y lugar de infección, entre otros). Como era esperable, sólo los pacientes con edad igual o superior a 75 años o con perforación de colon mostraron una peor tasa de curación clínica en comparación al resto de subgrupos.

A diferencia de estudios previos con imipenem/cilastatina en los que variables como peritonitis generalizada, perforación de colon o una alta puntuación APACHE II se asociaron con fracaso terapéutico, la IAB complicada tratada con doripenem se asoció a buenas tasas de curación clínica, incluso en estas subpoblaciones²⁴.

La tasa de erradicación microbiológica frente a *P. aeruginosa* fue del 85,0% con doripenem y del 75% con meropenem. Los patógenos más frecuentemente aislados en los casos en los que hubo fracaso terapéutico fueron *E. coli* (19%), *B. fragilis* (8%), *K. pneumoniae* (5%), *S. intermedius* (4%), *P. aeruginosa* (4%), *E. faecalis* (4%) y *B. thetaiotaomicron* (4%), con proporciones análogas en los grupos de doripenem y meropenem^{14,23}. Con ambos antibióticos hubo un número muy escaso de sobreinfecciones durante el tratamiento y no se observó aparición de resistencias ni a doripenem ni a meropenem, a diferencia de lo que ocurrió en otros estudios con imipenem/cilastatina²⁶.

Por lo que respecta a seguridad y tolerancia, la incidencia y naturaleza de efectos adversos con doripenem fue muy escasa y similar a lo observado en pacientes tratados con meropenem. En concreto, no se comunicó ningún caso de convulsiones en ambos estudios ni con doripenem ni con meropenem.

Conclusión

En resumen, doripenem es el carbapenémico más recientemente incorporado al arsenal terapéutico. Es eficaz y seguro en el tratamiento de las IAB complicadas y se ha demostrado su no inferioridad con respecto a meropenem en esta indicación, con la ventaja de que la dosis de doripenem utilizada (500 mg/8 h) fue inferior a la de meropenem (1 g/8 h). Doripenem, además, es eficaz en los subgrupos de pacientes de alto riesgo como los ancianos, los pacientes con perforación de colon o aquellos con una puntuación APACHE II elevada.

Doripenem mostró una tasa de erradicación microbiológica frente a *P. aeruginosa* superior a la de meropenem, sin que se observara aparición de resistencias durante el tratamiento con ninguno de los patógenos estudiados. Éste y otros aspectos hacen de doripenem un fármaco con un perfil muy adecuado para el tratamiento no sólo de IAB complicadas sino de otras infecciones complicadas, como neumonía nosocomial o infecciones urinarias complicadas.

Conflicto de intereses

El autor declara haber realizado trabajos como asesor científico para la compañía Janssen-Cilag.

Bibliografía

- Kollef M. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:S3-13.
- Kollef M, Morrow L, Niederman M, Leeper K, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129:1210-8.
- Balfour JA, Bryson HM, Brogden RN. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs*. 1996;51:99-136.
- Lowe MN, Lamb HM. Meropenem: an updated review of its use in the management of intra-abdominal infections. *Drugs*. 2000;60:619-46.
- Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs*. 2000;59:653-80.
- Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*. 2008;9:561-75.
- Zhanell GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67:1027-52.
- Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2005;65:2151-78.
- Curran M, Simpson D, Perry C. Ertapenem: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs*. 2003;63:1855-78.
- Tanimoto K, Tomita H, Fujimoto S, Okuzumi K, Ike Y. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3795-800.
- Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care unit). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2327-32.
- Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med*. 1988;84:911-8.
- Guglielmo BJ, Jacobs RA. Impact of dosage-monitoring system on frequency of seizures associated with imipenem-cilastatin. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:2097-8.
- Keam, S. J. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2008;68:2021-57.
- Pillar CM, Torres MK, Brown NP, Shah D, Sahm DF. In vitro activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging Gram-negative infections, against recent US clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:4388-99.
- Castanheira M, Jones R, Livermore D. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:426-33.

Tabla 1

Eficacia de doripenem en infecciones intraabdominales complicadas. Resultados de 2 estudios fase III, aleatorizados doble ciego

Estudio	Número de pacientes incluidos	Régimen terapéutico	Respuesta clínica (% pacientes)
Lucasti et al ²³	237	DOR 500 mg/8 h	85,9
	239	MER 1 g/8 h	85,3
Malafaia et al ²⁴	249	DOR 500 mg/8 h	83,3
	237	MER 1 g/8 h	83

DOR: doripenem; MER: meropenem.

17. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y. Potency of carbapenemics for the prevention of carbapenemics-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenemics doripenem. *J Antibiot*. 2006;59:220-8.
18. 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.
19. Goldstein EJ, Citron DM. Activity of a novel carbapenémicos, doripenem, against anaerobic pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:447-54.
20. Credito KL, Ednie LM, Appelbaum PC. Comparative antianaerobic activities of doripenem determined by MIC and time-kill analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:365-73.
21. Bhavnani SM, Hammel JP, Cirincione BB, Wikler MA, Ambrose PG. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3944-7.
22. Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T, Abe K, et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenemic antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology*. 2006;222:114-24.
23. Ikawa K, Morikawa N, Urakawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, et al. Peritoneal penetration of doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1395-7.
24. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I, et al. 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. *Clinical Therapeutics*. 2008;30:868-83.
25. Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. 46th Interscience Conference. San Francisco, CA. 2006 Sept 27-30. Abstract L-1564b plus poster.
26. Bodey GB, Elting L, Jones P, Álvarez ME, Rolston K, Fainstein V, et al. Imipenem/cilastatin therapy of infections in cancer patients. *Cancer*. 1987;60:255-62.