

C. Gimeno¹,
R. Cantón²,
A. García³,
M. Gobernado⁴
y Grupo Español de
Estudio de Doripenem

Actividad comparativa de doripenem, meropenem e imipenem en aislados recientes obtenidos durante el estudio de vigilancia epidemiológica COMPACT-España

¹ Servicio de Microbiología. Consorcio Hospital General Universitario y Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia, España

² Servicio de Microbiología y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

³ Departamento Médico Janssen-Cilag. Madrid, España

⁴ Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia, España

RESUMEN

Introducción. Doripenem es un nuevo carbapenem con actividad antibacteriana de amplio espectro útil para el tratamiento de la neumonía nosocomial y las infecciones intraabdominales y urinarias complicadas.

Métodos. Se incluyeron aislados de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* de pacientes con neumonía nosocomial, sepsis e infección intraabdominal complicada procedentes de 16 hospitales españoles (octubre de 2008 a mayo de 2009) pertenecientes al estudio COMPACT. Se estudió la sensibilidad a imipenem, meropenem y doripenem por el método de Etest y los resultados se interpretaron según criterios de EUCAST.

Resultados. Considerando todos los aislados, doripenem (CMI₅₀, 0,12 mg/L) fue de dos a ocho veces más activo que meropenem (0,25 mg/L) e imipenem (1 mg/L). En *Enterobacteriaceae*, los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de doripenem y meropenem fueron similares (0,03 y 0,12 mg/L, respectivamente), y claramente superiores a los de imipenem (0,25 y 1 mg/L). En *P. aeruginosa*, las CMI₅₀ y CMI₉₀ fueron más favorables para doripenem (0,25 y 16 mg/L) que para meropenem (0,5 y ≥ 64 mg/L) o imipenem (2 y ≥ 64 mg/L). En esta especie, el porcentaje de cepas con menor CMI a doripenem entre las intermedias y resistentes a meropenem fue del 63,0% (29/46) y 61,7% (63/102), respectivamente, frente a sólo un 4,3% (2/46) y 1,9% (2/102) que tuvieron respectivamente CMI más altas al doripenem.

Conclusiones. Los datos obtenidos son similares a los de otros países, ponen de manifiesto la mejor actividad *in vitro* de doripenem en comparación con la de los otros carbapenems y refuerzan la posición de doripenem en las guías de tratamiento de las infecciones nosocomiales para las que presenta indicación.

Palabras clave: doripenem, carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*, estudio de vigilancia epidemiológica

Comparative activity of doripenem, meropenem and imipenem in recent clinical isolates obtained during the COMPACT-Spain epidemiological surveillance study

ABSTRACT

Introduction. Doripenem is a new carbapenem with broad spectrum antibacterial activity indicated for the treatment of nosocomial pneumonia and complicated urinary and intraabdominal infections.

Methods. Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* and *Enterobacteriaceae* from patients with nosocomial pneumonia, bacteremia and complicated intraabdominal infections attended in 16 Spanish hospitals were included (October 2008 – May 2009). Susceptibility to imipenem, meropenem and doripenem was studied with the Etest method, and the results were interpreted according to the EUCAST criteria.

Results. Considering all the isolates, doripenem (MIC₅₀ 0.12 mg/L) was 2- to 8-fold more active than meropenem (0.25 mg/L) and imipenem (1 mg/L). In relation to *Enterobacteriaceae*, the MIC₅₀ and MIC₉₀ values of doripenem and meropenem were similar (0.03 and 0.12 mg/L, respectively) and clearly superior to those of imipenem (0.25 and 1 mg/L). In the case of *P. aeruginosa*, MIC₅₀ and MIC₉₀ were more favorable to doripenem (0.25 and 16 mg/L) than to meropenem (0.5 and ≥ 64 mg/L) or imipenem (2 and ≥ 64 mg/L). In this species, the percentage of strains with lower MIC values for doripenem among those exhibiting intermediate susceptibility and resistance to meropenem was 63.0% (29/46) and 61.7% (63/102), respectively, versus only 4.3% (2/46) and 1.9% (2/102) with higher MIC values for doripenem.

Conclusions. The results obtained in this study are similar to those reported in other countries, and reinforce the superior *in vitro* activity of doripenem versus the other carbapenems

Correspondencia:
Concepción Gimeno
Servicio de Microbiología. Consorcio Hospital
General Universitario y
Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.
Valencia, España
Correo electrónico: Concepcion.Gimeno@uv.es

and its position in the treatment guidelines regarding the nosocomial infections for which it is indicated.

Key words: doripenem, carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*, surveillance study

INTRODUCCIÓN

El incremento de la resistencia bacteriana a las cefalosporinas de amplio espectro, asociaciones de β -lactámicos e inhibidores de β -lactamasas, fluoroquinolonas y aminoglicósidos y, en gran medida, la aparición de bacterias gramnegativas no fermentadoras multirresistentes (MDR) en los hospitales ha conllevado cambios importantes en la terapia empírica de las infecciones nosocomiales graves^{1,2}, requiriendo el uso de carbapenems, gliciliclinas o de terapias combinadas³.

En este escenario, doripenem, un nuevo carbapenem de amplio espectro⁴, aceptado en Europa para el tratamiento de la neumonía nosocomial (incluida la asociada a ventilación mecánica)⁵, infecciones intraabdominales⁶ y urinarias complicadas⁷ se ha posicionado como una alternativa útil para el tratamiento de estas infecciones. Es activo frente a bacterias aerobias y anaerobias grampositivas y gramnegativas, incluyendo enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y AmpC^{8,9}. Su espectro también incluye estafilococos sensibles a la meticilina, estreptococos (incluyendo *Streptococcus pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, especies de *Acinetobacter*-sensibles a ceftazidima, *Enterococcus faecalis*, *Bordetella* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., y otros anaerobios grampositivos. Doripenem, al igual que el resto de carbapenems, muestra resistencia intrínseca de clase a *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium indologenes*, *Elizabethkingia meningoseptica*, así como a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a la ampicilina.

Doripenem presenta una buena actividad frente a bacterias grampositivas, siendo ligeramente menos activo o comparable a imipenem, pero más activo que meropenem (con valores CMI 2-4 veces más bajos) y ertapenem. Frente a los gramnegativos, doripenem presenta una actividad comparable o superior a meropenem y superior a imipenem y ertapenem. Es entre dos y cuatro veces más potente frente a *P. aeruginosa* que imipenem y meropenem, incluidas cepas aisladas de pacientes con fibrosis quística^{10,11}. No se inactiva por la acción de las dihidropeptidasas renales y en general, cuando se le compara con otros agentes antipseudomónicos, incluidos los otros carbapenems, presenta menor grado de aparición de resistencias espontáneas^{12,13}.

El objetivo del estudio que presentamos COMPACT (*Comparative Activity of Carbapenem Testing Study*) es evaluar la actividad *in vitro* de doripenem, imipenem y meropenem frente a bacterias gramnegativas recientes procedentes de 16 centros hospitalarios españoles, conocer la actividad *in vitro* de doripenem frente a nuestros aislados locales y compararla con

los patrones de sensibilidad general descritos en Europa, a través de los datos obtenidos simultáneamente en el estudio COMPACT en otros países.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio y microorganismos estudiados

El estudio se realizó en 16 centros españoles. En cada centro de recogida de cepas se seleccionaron 60 aislados clínicos de bacterias gramnegativas correspondientes a episodios infecciosos diferentes de pacientes ingresados y no ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de cada hospital, siendo la distribución de los mismos (UCI / no UCI) equitativa. En este estudio se incluyeron aislados obtenidos a partir de pacientes con infección intra-abdominal complicada, sepsis o neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica. Se excluyeron los aislados obtenidos de infecciones del tracto urinario y las cepas duplicadas o pertenecientes al mismo episodio infeccioso. El periodo de selección de pacientes fue de octubre de 2008 a mayo de 2009. Se recogieron los siguientes datos demográficos de los pacientes: edad, género, ingreso en UCI-no UCI y tipo de cuadro infeccioso. Además, se informó para cada aislado clínico del tipo de muestra, la especie y la fecha de aislamiento. La distribución de aislados incluidos por cada centro fue de 30 cepas de *P. aeruginosa*, 24 *Enterobacteriaceae* y 6 *Acinetobacter* spp. u otras bacterias gramnegativas.

Estudio de sensibilidad

En cada centro, se estudió la sensibilidad de todas las cepas a imipenem, meropenem y doripenem por el método de Etest según las instrucciones del fabricante interpretando los valores según los criterios de EUCAST (*European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing*, www.eucast.org) (tabla 1). Tras la determinación de las CMI, se conservó cada cepa en un criovial (Microbank™ Cryovial) por duplicado con el fin de remitirlas, una vez completado el periodo de ensayo, al centro de referencia del estudio (G.R. Micro Ltd., Reino Unido). Se envió una de las alícuotas de cada cepa al centro de referencia y el duplicado se conservó hasta confirmación de la viabilidad de las mismas por dicho centro.

En el centro de referencia se procedió a identificar de nuevo todas las cepas y a determinar las CMI de todos los aislados informados como resistentes a cualquiera de los tres carbapenem (imipenem, meropenem y doripenem). Así mismo, se analizó una muestra aleatoria del 10% de los aislados sensibles de cada centro de recogida mediante microdilución en caldo según indicaciones del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) y por Etest, y los resultados se interpretaron de acuerdo a los criterios de EUCAST.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recogieron 915 microorganismos (rango por centro de 41 a 63 aislados), aislados en un 36,8% de pacientes ingresados en UCI y en un

Tabla 1	Puntos de corte (mg/L) de EUCAST (www.eucast.org)			
	Antibiótico	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
	S / R	S / R	S / R	S / R
Imipenem	≤2 / >8	≤4 / >8	≤2 / >8	≤2 / >8
Meropenem	≤2 / >8	≤2 / >8	≤2 / >8	≤2 / >8
Doripenem	≤1 / >4	≤1 / >4	≤1 / >4	≤1 / >4

63,1% de otras áreas de hospitalización. Los microorganismos procedían de pacientes con bacteriemia (43,1%), neumonía nosocomial (35,8%) o infecciones quirúrgicas complicadas (21,1%). La mayoría de los aislados pertenecían al género *Pseudomonas* (n=453, 49,5%), seguidos de enterobacterias (n=380, 41,5%) y de otros bacilos gramnegativos, la mayoría no fermentadores (n=82, 9,0%). La distribución por especies se recoge en la tabla 2 (*Enterobacteriaceae*) y la tabla 3 (bacilos gramnegativos no fermentadores). Estas tablas también incluyen el porcentaje de cepas sensibles y resistentes a cada carbapenem.

Considerando todos los aislados estudiados, incluido *S. maltophilia* que presentan resistencia natural a los carbapenems, doripenem fue el compuesto con mayor actividad intrínseca mostrando valores de CMI₅₀ de 0,12 mg/L. Los valores correspondientes de meropenem e imipenem fueron dos (0,25 mg/L) y ocho (1 mg/L) veces superiores a los de doripenem. Cuando se analizaron todas las enterobacterias juntas, los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de doripenem y meropenem fueron similares (0,03 y 0,12 mg/L, respectivamente) distanciándose claramente de los del imipenem (0,25 y 1 mg/L). En el género *Pseudomonas* los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ fueron mucho más favorables para doripenem (0,5 y 16 mg/L) que para meropenem (1 y ≥64 mg/L) o imipenem (2 y ≥64 mg/L). En la figura 1 se indica el número de aislados de *Enterobacteriaceae* y de *Pseudomonas* spp. inhibidos para cada valor de concentración estudiada, reafirmando la mejor actividad intrínseca de doripenem en estos dos grupos de microorganismos. El estudio por separado de los aislados procedentes de pacientes ingresados en UCI y no ingresados en estas unidades ofreció valores similares de CMI₅₀ y CMI₉₀.

Un análisis pormenorizado de las enterobacterias utilizando los puntos de corte publicados por EUCAST y adoptados por la EMA (*European Medicines Agency*) mostró que un 99,5% de las enterobacterias fueron sensibles a doripenem, frente a un 99,2% a meropenem y un 96,6% a imipenem. Tan solo dos cepas, una *K. pneumoniae* y una *Raoultella* spp., presentaron un valor de CMI considerado intermedio (2 mg/L) a doripenem y ninguna fue resistente (CMI >4 mg/L) a este antibiótico. En aquellas cepas en las que se observó una pérdida de sensibilidad a cualquiera de los carbapenems, doripenem presentó la mayor actividad intrínseca. De manera ilustrativa, este hecho se muestra en las figuras 2A, 2B y 2C que recogen respectivamente para cada

valor de CMI la distribución de *E. coli*, *K. pneumoniae* y conjuntamente para *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes*.

En *P. aeruginosa*, la figura 2D muestra una mejor actividad intrínseca de doripenem con respecto a los otros carbapenems, hecho que se corrobora al calcular los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ (doripenem, 0,5 y 16 mg/L; meropenem, 1 y ≥64 mg/L; e imipenem, 2 y ≥64 mg/L). No obstante, cuando se calcula el porcentaje de aislados sensibles y resistentes a doripenem y meropenem estos fueron muy similares, aunque claramente alejados de imipenem (tabla 3). Por otra parte, un análisis más detallado de los valores de CMI de doripenem y meropenem para cada aislado mostró que doripenem tuvo valores de CMI más bajos (51,6%, 155/300) o iguales (42,3%, 127/300) que meropenem en las cepas sensibles (n= 300) a este antibiótico, siendo superior en el 6,0% de las cepas (18/300). En las cepas intermedias a meropenem (n= 46), el 63,0% (29/46) de las mismas presentó una CMI inferior a doripenem, en el 32,6% (15/46) la CMI fue similar para ambos antibióticos y en solo el 4,3% (2/46) la CMI del doripenem fue superior a la del meropenem. Así mismo, en las cepas resistentes a meropenem (n=102), el 61,7% (63/102) tenía una CMI inferior a doripenem, el 36,2% un valor de CMI similar a meropenem y solo en el 1,9% (2/102) de los aislados la CMI de doripenem fue mayor a la de meropenem. Esta comparación entre doripenem y meropenem puede observarse en la figura 3. Estos resultados pueden ser relevantes cuando se aplican criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) en la administración de los carbapenems en infecciones con aislados de *P. aeruginosa* con pérdida de sensibilidad a estos compuestos¹⁴.

En *Acinetobacter* spp., aunque los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de los tres carbapenems estudiados no ofrecieron diferencias entre ellos (tabla 3), cuando se comparó la distribución de valores de CMI, doripenem fue ligeramente superior a meropenem, siendo imipenem el carbapenem con mayor actividad intrínseca (figura 2E).

DISCUSION

La resistencia antibiótica de las bacterias aisladas en las infecciones nosocomiales es un hecho relevante desde el punto de vista sanitario. Los microorganismos causantes de estas infecciones han pasado por un proceso de selección particular, prevaleciendo los mejor adaptados y con frecuencia con perfiles mutiresistentes. Muchos de los antibióticos habituales son ineficaces en infecciones producidas por estos microorganismos, incluso los más activos reservados para uso hospitalario. Los glucopéptidos, daptomicina y las oxazolidinonas son considerados como las mejores opciones en las infecciones por bacterias grampositivas, y los carbapenems, y por tanto doripenem, en las producidas por microorganismos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

El estudio COMPACT es un proyecto diseñado para conocer la sensibilidad de los bacilos gramnegativos más comunes de las

Tabla 2		Actividad comparativa de doripenem, meropenem e imipenem en <i>Enterobacteriaceae</i>				
Microorganismo (nº aislados)	Antibiótico	CMI (mg/L)			%	
		Rango	50	90	Sensible	Resistente
<i>Citrobacter freundii</i> (6)	Imipenem	0,03-4	1	-	-	-
	Meropenem	0,015-0,12	0,06	-	-	-
	Doripenem	0,015-0,12	0,03	-	-	-
<i>Citrobacter braaki / koseri</i> (5)	Imipenem	0,12-2	0,25	-	-	-
	Meropenem	0,015-0,12	0,015	-	-	-
	Doripenem	0,015-0,03	0,015	-	-	-
<i>Escherichia coli</i> (157)	Imipenem	0,015-64	0,25	0,25	99,4	0,6
	Meropenem	0,008-4	0,03	0,03	99,4	0
	Doripenem	0,008-1	0,015	0,03	100	0
<i>Enterobacter aerogenes</i> (16)	Imipenem	0,012-2	0,5	2	100	0
	Meropenem	0,03-0,25	0,06	0,12	100	0
	Doripenem	0,015-0,5	0,03	0,06	100	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (36)	Imipenem	0,12-4	0,5	1	91,6	0
	Meropenem	0,015-2	0,06	0,25	100	0
	Doripenem	0,015-1	0,03	0,12	100	0
<i>Enterobacter sakazakii</i> (1)	Imipenem	0,25	-	-	-	-
	Meropenem	0,03	-	-	-	-
	Doripenem	0,03	-	-	-	-
<i>Hafnia alvei</i> (3)	Imipenem	0,25-0,5	-	-	-	-
	Meropenem	0,06-0,12	-	-	-	-
	Doripenem	0,06-0,12	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (63)	Imipenem	0,12-64	0,25	0,25	98,4	1,6
	Meropenem	0,015-64	0,03	0,25	98,4	1,6
	Doripenem	0,015-2	0,03	0,06	98,4	0
<i>Klebsiella oxytoca</i> (20)	Imipenem	0,12-0,5	0,25	0,5	100	0
	Meropenem	0,015-0,12	0,03	0,03	100	0
	Doripenem	0,015-0,12	0,03	0,03	100	0
<i>Morganella morganii</i> (14)	Imipenem	0,5-4	2	4	64,3	0
	Meropenem	0,06-0,5	0,12	0,25	100	0
	Doripenem	0,06-0,5	0,12	0,5	100	0
<i>Providentia stuartii</i> (3)	Imipenem	1-4	-	-	-	-
	Meropenem	0,06-0,12	-	-	-	-
	Doripenem	0,06-0,25	-	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i> (25)	Imipenem	0,12-4	0,5	2	96	0
	Meropenem	0,03-0,25	0,06	0,12	100	0
	Doripenem	0,03-0,25	0,06	0,12	100	0
<i>Proteus vulgaris</i> (1)	Imipenem	0,5	-	-	-	-
	Meropenem	0,25	-	-	-	-
	Doripenem	0,06	-	-	-	-
<i>Raoultella spp</i> (6)	Imipenem	0,25-2	-	-	-	-
	Meropenem	0,03-4	-	-	-	-
	Doripenem	0,015-2	-	-	-	-
<i>Salmonella spp</i> (6)	Imipenem	0,25-2	-	-	-	-
	Meropenem	0,03-4	-	-	-	-
	Doripenem	0,015-2	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i> (19)	Imipenem	0,25-1	0,5	1	100	0
	Meropenem	0,015-0,25	0,06	0,06	100	0
	Doripenem	0,03-0,12	0,06	0,12	100	0

Microorganismo (n° aislados)	Antibiótico	CMI (mg/L)				%	
		Rango	50	90	Sensible	Resistente	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (448)	Imipenem	0,06-64	2	64	64,7	32,6	
	Meropenem	0,015-64	0,5	64	66,9	22,7	
	Doripenem	0,015-64	0,25	16	66,9	21,4	
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i> (5)	Imipenem	0,5-64	-	-	-	-	
	Meropenem	0,12-64	-	-	-	-	
	Doripenem	0,12-64	-	-	-	-	
<i>Acinetobacter</i> spp. (70)	Imipenem	0,06-64	64	64	25,7	71,4	
	Meropenem	0,25-64	64	64	25,7	70,0	
	Doripenem	0,12-64	64	64	24,3	71,4	
<i>Achromobacter</i> spp. (2)	Imipenem	0,25-8	-	-	-	-	
	Meropenem	0,12-2	-	-	-	-	
	Doripenem	0,5-2	-	-	-	-	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (9)	Imipenem	0,12-64	-	-	-	-	
	Meropenem	0,03-64	-	-	-	-	
	Doripenem	0,03-64	-	-	-	-	

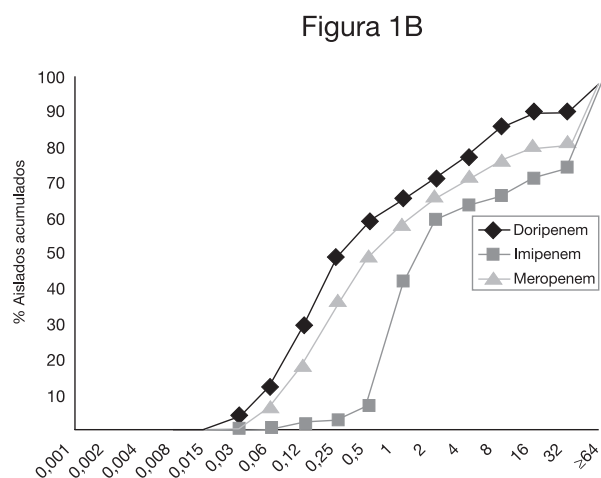
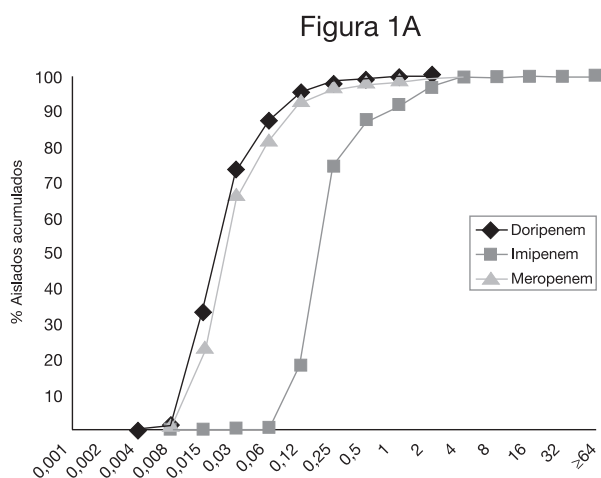


Figura 1 | Porcentaje acumulado de aislados inhibidos para cada concentración estudiada de doripenem, meropenem e imipenem frente a *Enterobacteriaceae* (1A) y *Pseudomonas* spp. (1B).

infecciones graves en enfermos hospitalizados. Las especies encontradas reflejan la situación habitual en nuestro entorno y por tanto son una muestra adecuada para valorar la actividad de los antibióticos comparados. El estudio COMPACT se ha desarrollado en dos fases: la primera realizada en 21 centros de Francia, Alemania, Irlanda y Reino Unido en la que se incluyeron 1.162 aislados (542 *Pseudomonas* spp., 504 *Enterobacteriaceae* y otros 111 bacilos gramnegativos); se completó con una segunda en la que participaron 33 hospitales de España, Portugal, Italia, Chequia, Latvia, Grecia, Rusia, Egipto y Turquía con la recogida de 1.864 bacilos gramnegativos más (919 *Pseudomonas* spp., 769 *Enterobacteriaceae* y otros 175 gramnegativos). Frente a la totalidad de las cepas, doripenem fue el carbapenem más activo.

En ambas fases, doripenem mostró la CMI₉₀ más baja para el global de los patógenos (16 mg/L para doripenem frente a ≥64 mg/L para meropenem e imipenem)^{15,16}. El resultado de los datos españoles extraídos de este estudio es concordante con el obtenido en otros países europeos.

Un estudio similar, el TRUST en Estados Unidos, comparó los tres carbapenems y otros antibióticos frente a *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de UCI o no, con infecciones graves del tracto respiratorio inferior durante el periodo de 2006-2008. En los 3.111 aislados recogidos, los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de doripenem fueron 0,5 y 8 mg/L, respectivamente, comparados con los de imipenem, 2 y 16 mg/L. Estos dos antibióticos, junto con meropenem, fueron más activos que ciprofloxacino,

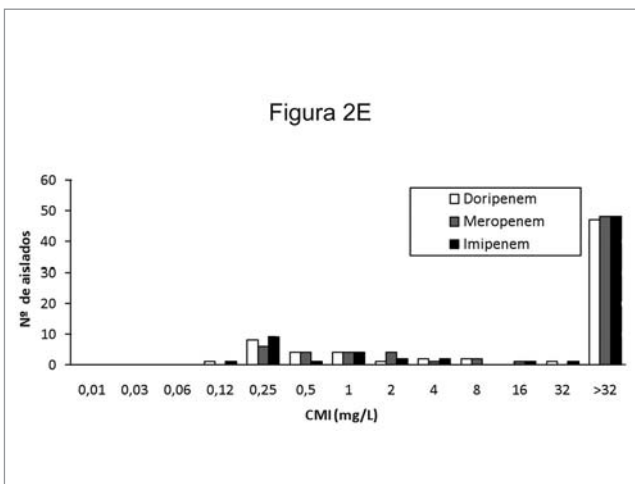
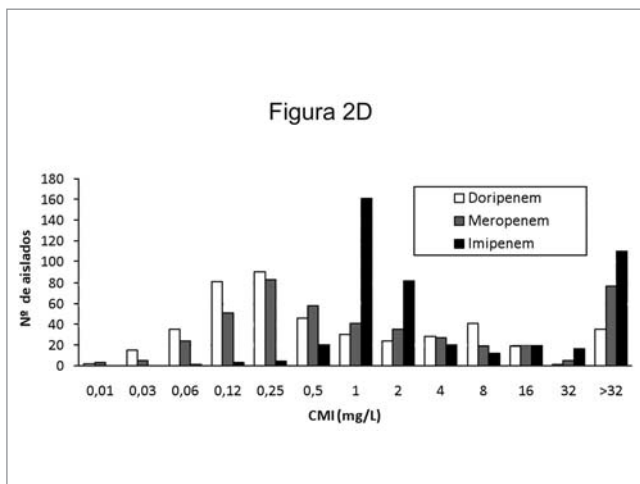
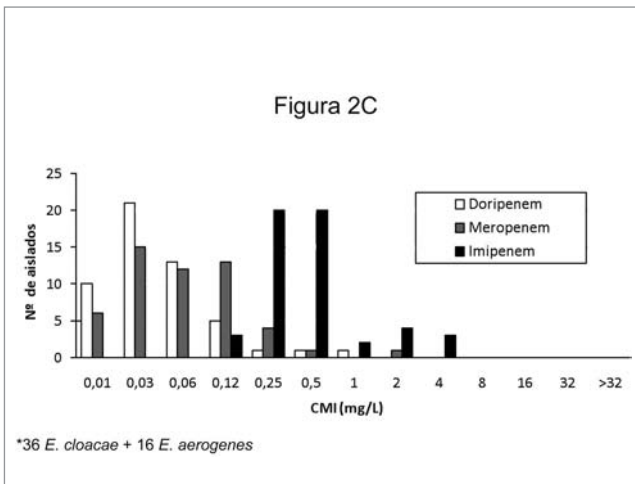
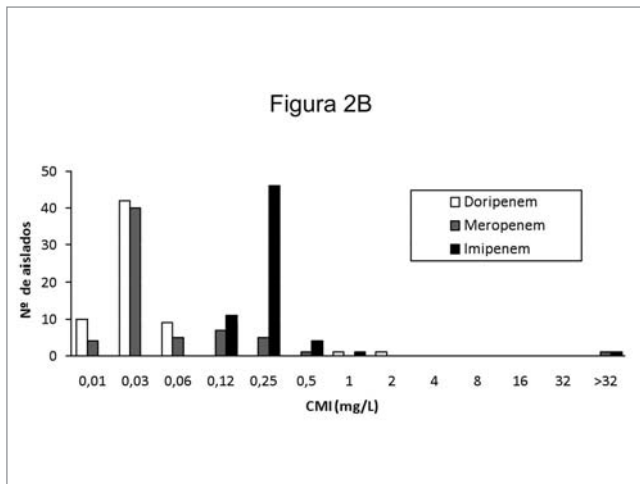
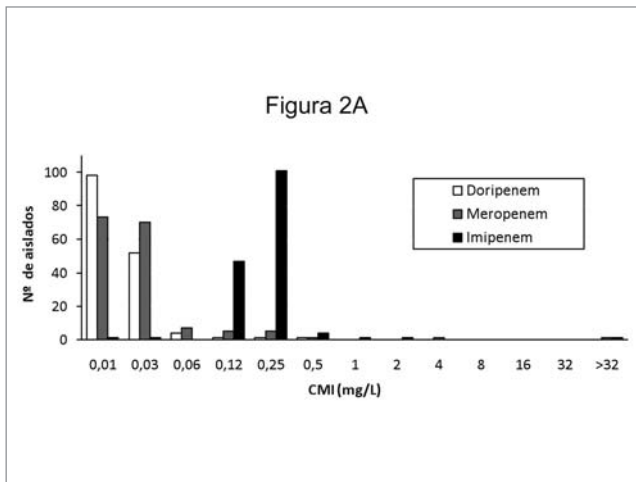


Figura 2

Distribución del número de aislados de *Escherichia coli* (2A), *Klebsiella pneumoniae* (2B), *Enterobacter* spp. (2C), *Pseudomonas aeruginosa* (2D) y *Acinetobacter* spp. (2E) inhibidos para cada valor de CMI.

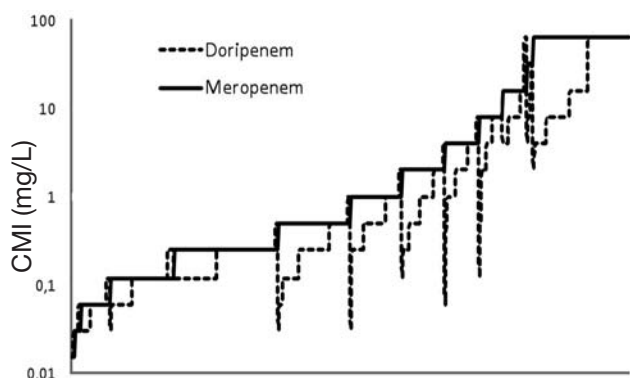


Figura 3

Comparación de los valores de CMI de doripenem (línea discontinua) y meropenem (línea continua) para cada aislado de *Pseudomonas aeruginosa*.

levofloxacino, ceftazidima y piperacilina/tazobactam, cuya CMI₉₀ fue de 16-→128 mg/L, tanto sobre cepas procedentes de UCI como de otras localizaciones hospitalarias¹⁷.

Otro estudio, el INVITAA-Dori fue diseñado para evaluar la actividad *in vitro* de doripenem durante un año frente a bacilos gramnegativos aislados de bacteriemias, de infección respiratoria grave e infección intraabdominal en 18 hospitales en Brasil. Entre los 740 microorganismos estudiados, los más frecuentes fueron *P. aeruginosa*, 191; *Klebsiella* spp., 139; *E. coli*, 131; *Acinetobacter* spp., 110; y *Enterobacter* spp., 65. El 37,4% de *E. coli* y el 61,2% de *K. pneumoniae* era productores de BLEE, manteniendo buena sensibilidad a doripenem (CMI₅₀ de 0,12 mg/L para ambas bacterias y CMI₉₀ de 0,25 mg/L y 4 mg/L, respectivamente). El 40% de las cepas de *Enterobacter* que fueron resistentes a ceftazidima se inhibieron con 1 mg/L de doripenem. La CMI₉₀ de doripenem para *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., como en los estudios anteriores descritos, fue más elevada (>8 mg/L) y mayor que en los estudios europeos; no obstante, el antibiótico se mostró más activo que meropenem e imipenem, aunque menos que polimixina B¹⁸.

El buen comportamiento de doripenem sobre las enterobacterias es debido a su alta afinidad por las PBP-2 y PBP-3 de la pared bacteriana¹⁰, a su gran estabilidad a las β-lactamasas, incluidas las BLEE y las AmpC cromosómicas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, y a la falta de selección de mutantes AmpC desreprimidas en especies de *Enterobacter*, *Serratia* y *Citrobacter*¹⁹. Esta buena afinidad de doripenem por las PBP se corrobora también en *P. aeruginosa*^{10,12,20}. En este patógeno, la adquisición de resistencias requiere mecanismos múltiples entre los que se incluyen la disminución de permeabilidad de la pared celular por pérdida de porinas (OprD) junto con producción de β-lactamasas AmpC o sobre-expresión de bombas de flujo externo tipo MexA-MexB-OprM^{19,21-23}. Por otro lado, las *P. aeruginosa*

productoras de metalo-β-lactamasas son resistentes a doripenem y a los demás carbapenems²⁴.

Con respecto a *A. baumannii*, la actividad de todos los carbapenems es moderada, con un 50% de cepas resistentes (CMI >4mg/L), aunque los valores de CMI₅₀ son menores para doripenem que para imipenem y meropenem, 8, 16 y 32 mg/L, respectivamente. En España, en un estudio de vigilancia para determinar la prevalencia de infecciones por este microorganismo en los hospitales, en el que se incluyeron 1.168 aislados entre los años 1999 y 2005, un 34,5% fueron resistentes a los carbapenems, con una importante variación según las diferentes regiones y unidades hospitalarias y tipo de infección²⁵. Doripenem muestra la misma actividad que el resto de carbapenems frente a *A. baumannii* excepto cuando expresa el gen *bla*_{OXA-58r}, en cuyo caso doripenem muestra una clara superioridad sobre los demás²⁶. La incidencia de resistencia en este microorganismo está ligada a brotes hospitalarios, sobre todo en las UCI, y relacionada con el consumo de carbapenems, diversos clones mayoritarios circulantes y la coexistencia de diferentes mecanismos de resistencia²⁷⁻²⁹.

Por otro lado, algunos de los problemas planteados con los géneros y especies que necesitan concentraciones más altas de doripenem para su inhibición, pueden obviarse con cambios en las pautas de prescripción. Modelos simulados, tanto en animales como en humanos, han estimado las pautas más adecuadas para alcanzar un efecto bactericida. Basándose en los datos FC/FD de doripenem y su estabilidad a temperatura ambiente, con la dosificación estándar recomendada, 500 mg/8h/iv, en perfusión de 1 hora se puede predecir un efecto bactericida óptimo frente a aislados con CMI ≤2 mg/L, mientras que una infusión prolongada de 4 horas, puede ser adecuada para cepas con CMI de 4-8 mg/L^{30,31}. Un incremento en la frecuencia de administración o duración de la infusión, prolonga el periodo en que la concentración de doripenem excede la CMI, más que las dosis por administración. Con esta estrategia, el cociente T>CMI 40% que predice la efectividad de los carbapenems se cumple tanto para las cepas con CMI baja como para las de 4-8 mg/L³¹⁻³³. Por tanto, basándose en estos datos, frente a patógenos seleccionados con CMI elevadas y causantes de infecciones graves, se puede considerar un tiempo de infusión más prolongado.

En resumen, los datos españoles del estudio COMPACT son similares a los del centro de Europa, Europa mediterránea y Brasil, y coincidentes con los de otras publicaciones previas en otros lugares, y ponen de manifiesto que doripenem posee la mayor actividad *in vitro* frente a bacilos gramnegativos hospitalarios (*Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa*) con CMI inferiores o comparables a meropenem y menores que imipenem, sin verse afectada por las betalactamasas de espectro extendido y AmpC, lo cual refuerza su posición en las guías de tratamiento de las infecciones nosocomiales.

AGRADECIMIENTOS

La realización del estudio COMPACT ha sido financiado por Janssen-Cilag.

Los autores agradecen la participación de los centros que componen el Grupo Español de Estudio de Doripenem: H.U. Bellvitge (Dra. J. Liñares), H. Clinic i Provincial (Dr. F. Marco), H. Clínico San Carlos (Dr. J.J. Picazo), H. General Universitario de Valencia (Dra. C. Gimeno), H. General Universitario Gregorio Marañón (Dr. E. Bouza), H. Joan XXIII (Dr. F. F. Gómez), C.H.U. A Coruña (Dr. G. Bou), H. Universitario La Fe (Dr. J.L. López-Hontangas), H. Marqués de Valdecilla (Dr. L. Martínez), H.U. Móstoles (Dr. J. L. Gómez), H.U. Ramón y Cajal (Dr. R. Cantón), H.C.U. Salamanca (Dr. J.A. García-Rodríguez), H. Santa Creu i Sant Pau (Dr. P. Coll), H.U. Son Dureta (Dr. J. L. Pérez), H. Vall d'Hebrón (Dr. G. Prats), H.U. Virgen de la Macarena (Dr. A. Pascual).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

RC ha actuado como ponente en simposios y cursos de formación organizados por Janssen-Cilag, Astra-Zeneca y MSD y en reuniones de evaluación de resultados de estudios de vigilancia epidemiológica organizadas por Janssen-Cilag y MSD.

BIBLIOGRAFÍA

- Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 367-71.
- Slama TG. Gram-negative antibiotic resistance: there is a play to pay?. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 4): S4.
- Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM, Turnidge JD, Sader HS. Doripenem activity tested against a global collection of *Enterobacteriaceae*, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 415-25.
- Keam SJ. Doripenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 2021-57.
- 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.
- 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 Therapeutics* 2008; 30: 868-83.
- Wagenlehner ME, Wagenlehner C, Redman R, Weidner W, Naber KG. Urinary bactericidal activity of doripenem versus that of levofloxacin in patients with complicated urinary tract infections or pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1567-73.
- Livermore DM. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 426-33.
- Paterson DL, DePestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 291-8.
- 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: 1510-12.
- Castanheira M, Jones R, Livermore D. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenem against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 426-33.
- Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59: 220-8.
- Tanimoto KH, Tomita H, Fujimoto S, Okuzumi K, Ike Y. Fluoroquinolones enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibit mutation formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3795-3800.
- Nagasawa Z, Kusaba K, Aoki Y. Susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the Northern Kyushu district of Japan to carbapenem antibiotics, determined by an integrated concentration method: evaluation of the method based on Monte Carlo simulation. *J Infect Chemother* 2008; 14: 238-43.
- Mutters R, Morgan M, Nordmann P, Quintana A, Laeuffer JM, Cooper D, et al. Comparative susceptibility of European Gram-negative rods to doripenem, imipenem and meropenem. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Helsinki, Finland, 16-19 May 2009. Abstract: P1034.
- Morrissey I, Rossolini G, Bouza E, Korten V, Kozlov R, Quintana A, et al. In vitro activity of doripenem (DOR), imipenem (IMP) and meropenem (MEM) against contemporary gram-negative pathogens circulating in nine countries. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, September 12-15, 2009. Abstract: 178.
- Yee YC, Evangelista, Brown NP, Pillar CM, Sahm DF, Thornsberrry C. Differences in carbapenem in vitro activity among lower respiratory tract and ICU isolates of *P. aeruginosa*: 2006-2008 TRUST data. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, September 12-15, 2009. Abstract: C2-629.
- Gales AC, Cereda RF, Azevedo HD. Antimicrobial activity of doripenem against gram-negative pathogens: Results from INVITAA-DORI Brazilian Study. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, September 12-15, 2009. Abstract: E-177.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1313-9.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3136-40.
- Livermore DM. Of *Pseudomonas aeruginosa*, porins pumps and carbapenems. *J Antimicrob Agents Chemother* 2001; 47: 247-50.
- Llanes C, Hocquet D, Vogne C, Benali-Baitich D, Neuwirth C, Plesiat P. Clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* overproducing MexAB-OprM and MexXY efflux pumps simultaneously. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1797-802.

23. 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.
24. 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.
25. Asensio A, Cantón R, Vaque J, Calbo-Torrecillas F, Herruzo R, Arribas JL, et al. Prevalence of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain (1999-2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 199-204.
26. Martí S, Sanchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 181-2.
27. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 267-71.
28. Ribera A, Vila J, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Pascual A, Beceiro A. Type 1 integrons in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* isolates collected at Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 364-5.
29. Oteo J, García-Estébanez C, Migueláñez S, Campos J, Martí S, Vila J, et al. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa. Genotypic diversity of imipenem resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. *J Infect* 2007; 55: 260-6.
30. Floren L, Wikler M, Kilfoil T, Ge Y. A phase I, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects. 44th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother; October 20 – November 2, 2004; Washington, DC. Abstract A-16.
31. 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.
32. Cirillo I, Vaccaro N, Turner K, Solanki B, Natarajan J, Redman R. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of doripenem after 0.5-, 1-, and 4-hour infusions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 798-806.
33. Kim A, Baneviciu MA, Nicolau DP. In vivo pharmacodynamic profiling of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* by simulating human exposures. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2497-502.