

## **DOCUMENTO: EQUIVALENCIA CLINICA DE CARBAPENEMAS**

Autores:

Por la SAEI: Jesús Rodríguez Baño (coordinador) (jesusrb@us.es)

Por la SPAO: Patricia García Soler (pagarsol79@gmail.com)

Por la SAMIUC: José Garnacho Montero (jose.garnacho.sspa@juntadeandalucia.es)

Por la SAMPAC: Alvaro Pascual Hernández (apascual@us.es)

Por la SAFH: Carmen M<sup>a</sup> Pinto Nieto (carmen.pinto@ephpo.es)

### **INTRODUCCIÓN**

En este documento se evalúa la potencial equivalencia clínica, considerando eficacia y seguridad, de las carbapenemas en distintas indicaciones clínicas. Las carbapenemas que se evalúan son imipenem, meropenem y doripenem por ser las que, de las disponibles para su uso en España, tienen un espectro de acción microbiológico similar. Queda excluida, por tanto, ertapenem. Estos fármacos se han evaluado comparativamente en las indicaciones comunes según sus fichas técnicas, con las dosis aprobadas en dichas fichas. Para aquellas indicaciones que un fármaco tenga en exclusiva consideramos que no existe equivalencia terapéutica, con la información disponible en este momento.

### **Metodología**

La metodología seguida se ha basado en la revisión de la literatura para buscar las mejores evidencias científicas que sustenten la decisión de considerar como equivalentes o no a los fármacos para cada indicación. En este sentido, se ha revisado: estudios de actividad in vitro, estudios en modelos animales, estudios PK/PD, estudios observacionales, estudios cuasiexperimentales, ensayos aleatorizados, meta-análisis y recomendaciones de sociedades científicas. Se han evaluado, como puntos finales, los datos de cobertura etiológica, curación clínica y microbiológica, mortalidad, efectos adversos individuales y ecológicos (resistencias).

### **Ámbito de aplicación**

Por tanto, las consideraciones sobre equivalencias de este documento solo son aplicables a los fármacos comparados, para las indicaciones especificadas, y para las dosis aprobadas en ficha técnica para su uso en pacientes.

Finalmente, la distinta epidemiología de los distintos centros hospitalarios debe tenerse en cuenta para la aplicación de estas consideraciones, dado que la frecuencia de resistencia a una u otra carbapenema en determinados microorganismos puede ser heterogénea en distintos centros.

### **Definición de equivalencia**

A efectos de este documento se consideran equivalentes dos fármacos cuando no existe evidencia razonable de diferencias clínicamente significativas para la indicación especificada en cuanto a su eficacia y seguridad (individual y ecológica), en ámbitos epidemiológicamente similares.

### **Indicaciones comparadas**

En la tabla se señalan con una cruz los fármacos evaluados para cada indicación.

	Imipenem	Meropenem	Doripenem
Infecciones intraabdominales complicadas	X	X	X
Neumonías nosocomiales graves y en ventilación mecánica	X	X	X
Neumonías comunitarias graves	X	X	No
Infecciones urinarias complicadas	X	X	X
Infecciones intraparto y postparto	x	X	No
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos	x	X	No

Las siguientes indicaciones solo están incluidas en la ficha técnica de meropenem, por lo que no se considera la posibilidad de equivalencia clínica con otras carbapenemas, debiendo utilizarse meropenem para las mismas:

- Meningitis bacterianas agudas.
- Infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística.

### **ESPECTRO Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA**

Los espectros de imipenem, meropenem y doripenem son similares con matizaciones. De manera global<sup>1-6</sup>: Imipenem es ligeramente superior a meropenem frente a microorganismos

grampositivos y ligeramente inferior frente a gramnegativos, excepto frente a *Acinetobacterspp.*; Doripenem es similar o ligeramente superior a meropenem frente a gramnegativos y equivalente a imipenem en grampositivos; los 3 son activos frente a anaerobios aunque doripenem parece ser ligeramente más activo que el resto frente a *Clostridium spp.*

### **Enterobacterias**

Frente a enterobacterias todos los carbapenemas poseen una elevada actividad intrínseca, tanto en cepas sensibles como resistentes a otros antimicrobianos, incluidos los betalactámicos. En términos de CMI<sub>90</sub>, meropenem y doripenem son similares y 2-4 veces más activos que imipenem. La excepción la constituyen *Proteusspp*, *Morganellaspp*, *Providencia spp* y *Salmonella spp* frente a las que meropenem es más activo que doripenem y ambos considerablemente más activos que imipenem, que muestra valores de CMI<sub>90</sub> frente a estos microorganismos cercanas al punto de corte de resistencia. Esta diferencia podría tener trascendencia clínica en cepas con CMI elevada.

Las 3 carbapenemas son estables frente a la mayoría de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o tipo AmpC cromosómicas o plasmídicas. A veces la expresión de estas enzimas aumenta los valores de CMI pero se mantienen en el rango de sensibilidad. La prevalencia actual de enterobacterias productoras de carbapenemasas y AmpC plasmídicas es actualmente muy baja en nuestra comunidad, si bien se han descrito algunos brotes por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas en algunos centros hospitalarios. La actividad de las carbapenemas puede ser heterogénea frente a distintos tipos de carbapenemasas, aunque en este momento no se recomienda el uso de ninguna de ellas en infecciones causadas por bacterias que las producen.

### ***Pseudomonasaeruginosa* y *Pseudomonasspp.***

En términos de CMI, doripenem es aproximadamente 2-4 veces más activo que meropenem y éste a su vez, 2 veces más activo que imipenem. La resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* es multifactorial y afecta de diferente manera a los diferentes carbapenemas. Aproximadamente el 30% de cepas resistentes a otros carbapenemas tienen CMI de doripenem  $\leq 4$  mg/l<sup>1,2</sup>.

La resistencia a imipenem viene en parte determinada por la alta prevalencia de cepas deficientes en porinas (OprD) que afectan principalmente a éste carbapenema. La asociación de hiperexpresión de AmpC o de bombas de expulsión tiene menor impacto en la actividad de doripenem que en la de meropenem, pero se desconoce el impacto clínico de estas diferencias. Ninguno de los 3 tiene actividad frente a cepas productoras de metalo-betalactamasas (carbapenemasas), cuya prevalencia en España no es de momento muy elevada (7%). Meropenem y doripenem son más activos frente a otras especies de *Pseudomonas*, excepto *P. putida*.

### ***Acinetobacterspp.***

La tasa actual de resistencia a carbapenemas de *A. baumannii* en España (y Andalucía) es muy elevada. En el último estudio multicéntrico nacional (GEIH-Ab2010) en el que participaron 43 hospitales (446 aislados), los porcentajes de sensibilidad a las 3 carbapenemas fueron inferiores al 20%. Los porcentajes de cepas sensibles fueron ligeramente superiores para imipenem, pero la CMI90 de los 3 carbapenems fue >64mg/l. En un estudio español, doripenem fue más activo que imipenem y meropenem frente a cepas de *A. baumannii* productoras de OXA-58<sup>7</sup>.

### **Otros microorganismos de interés nosocomial.**

Frente a *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina presentan actividad similar, si bien los valores de CMI son ligeramente inferiores para imipenem y doripenem. No tienen actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina ni frente a *E. faecium*. La actividad frente a *E. faecalis* es similar para los 3 antimicrobianos.

### **Conclusión**

Aunque los espectros de actividad de imipenem, meropenem y doripenem son similares, existen algunas diferencias y matices relevantes que deben considerarse en el contexto de otros datos.

### **ESTUDIOS FARMACOCINETICOS Y FARMACODINAMICOS**

Son varios los estudios que, utilizando simulación de Monte Carlo aplicada a los parámetros PK/PD de imipenem, meropenem y doripenem, han encontrado una mayor probabilidad de alcanzar el parámetro predictor de eficacia con meropenem (1 g cada 8 horas en infusión de 3 o 4 horas o dosis superiores) o con doripenem (500 mg cada 8 horas administrado en 4 horas o dosis superiores) **que** con imipenem (500 mg cada 6 horas o 1 g cada 8 horas administrados en 1 hora) frente a distintas colecciones de *P. aeruginosa*. Los resultados con enterobacterias, productoras o no de BLEE, y con *A. baumannii* no han mostrado diferencias relevantes entre los fármacos<sup>8-13</sup>. Dado que *P. aeruginosa* es una causa frecuente de neumonía nosocomial, y esta es una infección en la que las concentraciones de los antibióticos en el lugar de la infección son más limitadas que en la infección urinaria, por ejemplo, estos datos deben tenerse en cuenta en la evaluación de los fármacos para esta indicación.

### **Conclusión**

Los 3 fármacos muestran una capacidad similar de alcanzar el parámetro predictor de eficacia para enterobacterias y *A. baumannii*. Sin embargo, a las dosis aprobadas, meropenem y doripenem muestran mayor probabilidad para alcanzar dicho parámetro en *P. aeruginosa*.

### **EFFECTOS SOBRE LA SELECCIÓN DE RESISTENCIAS**

Imipenem es inductor de la producción de AmpC en *P. aeruginosa*, *E. cloacae* y *C. freundii*, aunque no suelen producir desrepresión. Meropenem y doripenem tienen menor poder inductor<sup>1</sup>.

En cuanto a la capacidad para seleccionar bacterias resistentes en el intestino de los pacientes tratados, un estudio aleatorizado en 60 pacientes con neumonía asociada a cuidados sanitarios encontró que doripenem se asoció con menor riesgo que imipenem y meropenem de colonización intestinal por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas a los 14 días de tratamiento (0 vs 30% y 30%, respectivamente, valores de  $p=0.04$  para ambas comparaciones). No hubo diferencias en *A. baumannii* resistente a carbapenemas o *S. maltophilia*<sup>14</sup>.

En cuanto al desarrollo de resistencias durante el tratamiento, existen varios estudios que han evaluado esta cuestión in vitro, y todos ofrecen similares resultados. Resumimos los más relevantes. Un estudio encontró que una mayor C<sub>min</sub>/C<sub>M</sub>I de meropenem frente a altas concentraciones bacterianas de cepas wild type y productoras de AmpC desreprimidas estables de *P. aeruginosa* permite evitar la selección de mutantes resistentes a carbapenemas en un modelo in vitro. Las concentraciones bacterianas encontradas se encuentran frecuentemente en neumonías, y los valores de C<sub>min</sub>/C<sub>M</sub>I que consiguen inhibir la selección de mutantes resistentes se alcanzan con perfusiones extendidas de meropenem in vivo<sup>15</sup>. En otro modelo in vitro, la selección de mutantes resistentes de *P. aeruginosa* con doripenem fue más difícil con meropenem y doripenem que con imipenem<sup>16</sup>. En otro, la reducción de carga bacteriana fue mayor con doripenem (0.5 o 1 g cada 8 horas, en 4 horas) que con imipenem (0.5 g cada 6 horas o 1 g cada 8 horas) frente a cepas de *P. aeruginosa* wild type, productoras de AmpC y con pérdida de porina OprD. En cuanto a la selección de resistencias, doripenem (1 g cada 8 horas en infusión de 4 horas) suprimió el desarrollo de resistencias en *P. aeruginosa* wild type y lo redujo significativamente para cepas productoras de AmpC estables, a diferencia de otras dosificaciones de doripenem y de todas las de imipenem<sup>17</sup>. En el estudio aleatorizado que comparó la eficacia de doripenem vs imipenem en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica, se apreció una reducción en la sensibilidad al fármaco utilizado en 10/28 (35%) cepas de *P. aeruginosa* en los tratados con doripenem y en 10/19 (53%) de los tratados con imipenem ( $p=0.3$ ). El número total de cepas de *P. aeruginosa* con MIC  $\geq 8$  mg/l aisladas en cualquier momento del tratamiento fue del 16% en los tratados con doripenem y del

64% en los tratados con imipenem ( $p < 0.001$ )<sup>18</sup>. En general, los resultados de los estudios indican que doripenem es menos inductor y selector de resistencias a carbapenemas en *P. aeruginosa* que meropenem y mucho menos que imipenem.

### **Conclusión**

Estos resultados indican que meropenem y sobre todo doripenem tienen menor riesgo de desarrollar y seleccionar resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* que imipenem. Los resultados tienen relación con la potencia intrínseca de los fármacos frente a este patógeno (siguiendo la jerarquía doripenem y meropenem mejores que imipenem) y con el nivel de exposición que se consigue con las distintas dosificaciones (de manera que los mejores resultados se obtienen con infusiones extendidas y dosis mayores).

### **ESTUDIOS OBSERVACIONALES DE EFICACIA CLINICA**

No hemos encontrado estudios observacionales que comparen entre sí la eficacia de las carbapenemas en estas indicaciones.

### **ESTUDIOS ALEATORIZADOS**

Se han revisado los ensayos aleatorizados que compararon imipenem y meropenem para las indicaciones evaluadas. Hemos excluido estudios realizados para evaluación PK/PD, aquellos para otras indicaciones y los que en el comparador se incluían distintos fármacos (tabla en anexo)<sup>19-25</sup>. De manera global, no se encontraron diferencias en eficacia y seguridad.

Respecto a doripenem, nos remitimos al informe de la guía terapéutica de Andalucía, en la que se revisan detalladamente los ensayos comparativos realizados con este fármaco<sup>26</sup>.

### **META-ANALISIS**

Se ha publicado un meta-análisis que compara la eficacia y seguridad de imipenem y meropenem en infecciones graves diversas<sup>27</sup>. En el mismo se incluyeron 27 ensayos clínicos. Meropenem se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica (riesgo relativo=1.04; intervalo de confianza al 95%: 1.01-1.06) y microbiológica (RR=1.05; IC 95%; 1.01-1.08), así como con menos efectos adversos (RR=0.98; IC 95%: 0.77-0.97). No hubo diferencias en mortalidad. No se apreció sesgo de publicación. El estudio fue financiado por la compañía que comercializa uno de los fármacos. Se ha publicado otro meta-análisis que evaluó la eficacia de doripenem vs otros fármacos en infecciones por *P. aeruginosa*<sup>28</sup>. Dado que los comparadores incluyen meropenem e imipenem, pero también piperacilina-tazobactam, no lo incluimos.

## Conclusión

El resultado del meta-análisis publicado sugiere que meropenem puede ser más eficaz y seguro que imipenem en infecciones graves diversas. La interpretación de este meta-análisis se complica por la heterogeneidad de las infecciones consideradas.

## ASPECTOS ESPECÍFICOS EN PEDIATRÍA

Las carbapenemas son cada vez más utilizadas en la población pediátrica debido a la creciente frecuencia de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes, aunque son varios los aspectos aún no aclarados en pediatría, fundamentalmente la eficacia y seguridad de estos fármacos en neonatos y lactantes pequeños. Meropenem e imipenem son las carbapenemas que cuentan con mayor experiencia en niños.

Posología de carbapenemas en pediatría			
Molécula	Dosis unitaria	Intervalo	Posología en meningitis
Imipenem-cilastatina	15 – 25 mg/kg (máximo 2 g/día)	6 h	No recomendado
Meropenem	20 mg/kg (máximo 6 g/día)	8 h	40 mg/kg/8 h
Doripenem	No disponible		

En pediatría, meropenem ha demostrado eficacia en el tratamiento de meningitis bacterianas; infecciones de piel, tejidos blandos y osteoarticulares; infecciones intraabdominales; sepsis y neutropenia febril; neumonía nosocomial; infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística; e infecciones graves del tracto urinario<sup>29-31</sup>, siempre teniendo en cuenta las guías oficiales para el uso apropiado de antimicrobianos y desescalando una vez obtenido el antibiograma.

En niños >11 años se recomienda la misma dosis que la empleada en adultos. Las dosis recomendadas para estas patologías entre los 3 meses y 11 años de edad son:

Infección	Dosis cada 8 horas
Neumonía (neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial)	10 ó 20 mg/kg
Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística	40 mg/kg
Infecciones complicadas del tracto urinario	10 ó 20 mg/kg
Infecciones complicadas intra-abdominales	10 ó 20 mg/kg
Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos	10 ó 20 mg/kg
Meningitis bacteriana aguda	40 mg/kg

Tratamiento de pacientes con neutropenia febril	20 mg/kg
-------------------------------------------------	----------

A pesar de que no se ha establecido la seguridad y eficacia de meropenem en < 3 meses de edad, en los últimos años son varias las publicaciones que han evaluado la efectividad del meropenem en recién nacidos a término y pretérmino de >30 semanas de edad gestacional<sup>32</sup>. Según algunos estudios de farmacocinética en neonatos, meropenem tiene un mayor volumen de distribución y menor aclaramiento en recién nacidos prematuros, por lo que un régimen de 15 mg/kg/12 horas podría ser suficiente para infecciones causadas por microorganismos con CMI  $\leq$  2 mg/L<sup>33</sup>. Sin embargo, se recomienda una dosis de 20 mg/kg/8 horas hasta la identificación del patógeno y su CMI<sup>32,34</sup>, siendo necesario incluso 40 mg/kg/8 h para algunos como *P.aeruginosa* o *A.baumannii*. Estas dosis proporcionan cobertura para la inmensa mayoría de microorganismos causantes de infecciones nosocomiales, con las excepciones arriba mencionadas. Debido a sus características farmacocinéticas, se recomienda la infusión prolongada (1-1,5 horas) para una mejor efectividad<sup>32</sup>.

Meropenem es un fármaco bien tolerado en niños, siendo escasas las reacciones adversas comunicadas. Los datos pediátricos son insuficientes para recomendar el uso de imipenem en niños menores de un año de edad o pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Debido a que ha sido comunicado un riesgo aumentado de convulsiones del orden del 3-33% con la utilización de la asociación imipenem-cilastatina en los niños afectados de meningitis, la utilización de meropenem se ha desarrollado para esta indicación y ha mostrado una eficacia similar a la cefotaxima en ensayos clínicos controlados<sup>35,36</sup>.

Las dosis aprobadas en niños son de 15-25 mg/kg cada 6 horas, con un máximo de 2 g al día<sup>37</sup>. Es importante destacar que el imipenem reconstituido representa un volumen de infusión elevado (5 ml/kg para una dosis de 25 mg/kg) y constituye por tanto una modificación importante en los aportes hidrosalinos en lactantes y neonatos.

Doripenem no está recomendado en la población pediátrica debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia<sup>37,38</sup>.

En conclusión, en la práctica la asociación de imipenem-cilastatina y meropenem son las moléculas más adaptadas y estudiadas en pediatría. Meropenem cuenta con parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos superiores a los de imipenem para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos, salvo *A.baumannii*, junto a su mejor tolerancia y más fácil uso en la población pediátrica<sup>37</sup>.

## CONCLUSIONES FINALES

- Si bien no existe evidencia de que imipenem, meropenem y doripenem muestren diferencias relevantes en eficacia y seguridad en el tratamiento de las infecciones para los que han sido aprobados, debe tenerse en cuenta que el número de pacientes graves o con patógenos difíciles es heterogéneo en los distintos estudios realizados. De hecho, los resultados de un meta-análisis sugieren que meropenem puede ser superior a imipenem en infecciones diversas graves.
- Existen matices en la actividad in vitro que deben tenerse en cuenta en función de la epidemiología local.
- Los datos de estudios in vitro, en modelos animales y de modelos estocásticos sugieren que, en el caso de las infecciones por *P. aeruginosa*, doripenem y meropenem presentan mejores datos PK/PD y menores tasas de desarrollo de resistencias que imipenem.
- Por ello, consideramos que:
  1. En infecciones intraabdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas leves o moderadas, imipenem, meropenem, y doripenem pueden considerarse equivalentes para el tratamiento empírico, con las salvedades del punto 4.
  2. En neumonía comunitaria grave, infección intraparto e infección complicada de piel y tejidos blandos, imipenem y meropenem pueden considerarse equivalentes para el tratamiento empírico, con las salvedades del punto 4.
  3. En la neumonía nosocomial grave y la neumonía asociada a ventilación mecánica, no disponemos de evidencia suficiente para concluir la equivalencia de imipenem, meropenem y doripenem para el tratamiento empírico, dada la gravedad de estas infecciones y la mayor probabilidad de que estén causadas por patógenos problemáticos.
  4. Asimismo, en las infecciones de los puntos 1 y 2 que se presentan en pacientes muy graves, o en contextos epidemiológicos en los que la actividad intrínseca de los fármacos sea distinta para patógenos potencialmente causantes de las infecciones, no disponemos de evidencia que soporte la equivalencia de los fármacos.
  5. En el caso del tratamiento dirigido de las infecciones consideradas en los puntos 1 a 4 no podemos establecer globalmente la equivalencia terapéutica, pues lacarbapenem a emplear (si es ésta la opción terapéutica que se decide en base al antibiograma) vendrá determinado por la CMly si se aísla un patógeno problemático (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*).

6. Finalmente, recordamos que este documento solo se refiere a las situaciones en las que se plantea el tratamiento con una carbapenema con actividad frente a *P. aeruginosa*, debiendo recordarse que puede haber otras opciones terapéuticas.
- Doripenem no está aún recomendado en población pediátrica por falta de experiencia. No es posible establecer la equivalencia para imipenem y meropenem en Pediatría.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez, García Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2010; 28 (supl 2): 53-64.
2. Riera E, Cabot G, Mulet X, García-Castillo M, Del Campo R, Juan C, Cantón R, Oliver A. *Pseudomonasaeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J AntimicrobChemother* 2011 Doi: 10.1093/jac/dkr232.
3. Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R, Korten V, Quintana A, Laeuffer JM, Seak JC, Flamm RK, Morrissey I; COMPACT study group. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J AntimicrobChemother* 2011; 66:1070-8.
4. Pascual A, Perea E, Alvarez M, Casal M, Garcia de Lomas J, Garcia Rodríguez JA, Martin R, Soria G, Zapardiel J; Spanish MYSTIC group. The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection antimicrobial susceptibility program in Spain: a 5-year analysis. *DiagnMicrobiol Infect Dis* 2007; 57:195-200.
5. Fernandez Cuenca F, Tomás M. Caballero F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, Pachón J, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Actividad de 18 antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacterspp*: estudio nacional multicéntrico GEIH-REIPI Ab 2010. Abstract. Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Málaga. 2011.
6. Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *DiagnMicrobiol Infect Dis* 2009; 65:331-4.
7. Marti S, Sánchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacterbaumannii* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:181-2.
8. Roberts JA, Kwa A, Montakantikul P, Gomersall C, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of intravenous antibiotics against prevalent Gram-negative organisms across the globe: the PASSPORT Program-Asia-Pacific Region. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:225-9.

9. Koomanachai P, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic modeling of intravenous antibiotics against gram-negative bacteria collected in the United States. *Clin Ther* 2010;32:766-79.
10. Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2009;31:2765-78.
11. DeRyke CA, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic target attainment of six beta-lactams and two fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella* species collected from United States intensive care units in 2004. *Pharmacotherapy* 2007;27:333-42.
12. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1171-8.
13. Lomaestro BM, Drusano GL. Pharmacodynamic evaluation of extending the administration time of meropenem using a Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:461-3.
14. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Apisarnthanarak P, Mundy LM. Gastrointestinal selective capacity of doripenem, meropenem, and imipenem for carbapenem-resistant gram-negative bacilli in treated patients with pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:410-1.
15. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4920-7.
16. 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.
17. Louie A, Bied A, Fregeau C, Van Scoy B, Brown D, Liu W, Bush K, Queenan AM, Morrow B, Khashab M, Kahn JB, Nicholson S, Kulawy R, Drusano GL. Impact of different carbapenems and regimens of administration on resistance emergence for three isogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains with differing mechanisms of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2638-45.
18. 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.

19. Nichols RL, Smith JW, Geckler RW, Wilson SE. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995;88:397-404.
20. Geroulanos SJ. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. Meropenem Study Group. *J AntimicrobChemother* 1995;36 Suppl A:191-205.
21. Brismar B, Malmborg AS, Tunevall G, Lindgren V, Bergman L, Mentzing LO, Nyström PO, Anséhn S, Bäckstrand B, Skau T, et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *J AntimicrobChemother* 1995;35:139-48.
22. Kanellakopoulou K, Giamarellou H, Papadothomakos P, Tsipras H, Chloroyiannis J, Theakou R, Sfikakis P. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections requiring surgery. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 1993;12:449-53.
23. Basoli A, Meli EZ, Mazzocchi P, Speranza V. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997;29:503-8.
24. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995;21:86-92.
25. Basoli A, Meli EZ, Mazzocchi P, Speranza V. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 503-8.
26. Montes Escalante IM, Abdel-Kader Martin L, Beltran Garcia M. Doripenem. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales. 2008. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Doripenem.pdf>. Consultado el 21 de octubre de 2011.
27. Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Res Opin* 2005;21:785-94.
28. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, Nicholson SC, Kaniga K. Meta-analysis of doripenemvs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2009;25:3029-36.
29. Mohr JF. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (suppl 1): 41 – 51.

30. Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantausch BA. Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2003; 25:593–9.
31. Shah D, Narang M. Meropenem. *Indian Pediatr* 2005; 42:443–50.
32. Van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, Martinkova J, de Groot R, Drusano GL et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3871 – 79.
33. Van Enk, JG, Touw D, Lafeber HN. Pharmacokinetics of meropenem in preterm neonates. *Ther Drug Monitor* 2001; 23:198–201.
34. Bradley, JS, Sauberan JB, Ambrose PG, Bhavnani SM, Rasmussen MR, Caparelli EV. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:794–9.
35. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizures rates and clinical considerations. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 408-23
36. Odio CM, Puig JR, Feris JM et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:581-90.
37. Durrmeyer X, Cohen R. [Pediatric use of carbapenems]. *Arch Pediatr* 2010; 17: S163-S170.
38. Paterson DL, Depestel DD. Doripenem. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 291 – 8.

Anexo. Tabla

Referencia /indicación	TRATAMIENTO A	TRATAMIENTO B	VARIABLE/S PRINCIPAL/ES	RESULTADO TRATAMIENTO A	RESULTADO TRATAMIENTO CONTROL	DIFERENCIAS/ESTADÍSTICA	REACCIONES ADVERSAS/SEGURIDAD
19  Infección de piel y tejidos blandos	MEROPENEM 500MG/8H infusión IV	IMIPENEM 500MG/6H infusión IV	A) RESPUESTA CLÍNICA SATISFACTORIA  B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA	98%  94%	95%  91%	IC95%, -2,29 a 6,93 No estadísticamente significativo  IC95%, -2,73 a 10,39 No estadísticamente significativo	Similares
20  Infecciones intraabdominal es complicadas	MEROPENEM 1G/8H Infusión o bolus	IMIPENEM 1G/8H Infusión	A) RESPUESTA CLÍNICA SATISFACTORIA  B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA	Fin de terapia 96% (79/82)  Seguimiento 90% (57/63)  Fin de terapia 84% (69/82)  Seguimiento 84% (52/62)  95% cura o mejoras en pacientes con infecciones polimicrobianas	Fin de terapia 94% (83/88)  Seguimiento 88% (58/66)  Fin de terapia 81% (71/88)  Seguimiento 79% (55/70)  95% cura o mejoras en pacientes con infecciones polimicrobianas	P=0,534; IC 95%; (-4,3 a 8,3)  P=0,554; IC 95%; (-8,0 a 14,9)	Similares
21  Infecciones intraabdominal es	MEROPENEM 500MG/8H Infusión o bolus	IMIPENEM 500MG/8H Infusión	A) CURACIÓN CLÍNICA  b) CURACION EN CLINICAMENTE EVALUABLES  B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA	98% (97/99)  98% (92/94)  95% (89/94)	96% (86/90)  95% (77/81)  96% (78/81)	P=0,342 IC: -2,7% a 7,5%  P=0,308 IC: -2,7% a 8,4%  (NS)	Similares
22  Infecciones intraabdominal es complicadas	MEROPENEM 1G/8H Infusión	IMIPENEM 1G/8H Infusión	A) CURACIÓN CLÍNICA  Evaluables CLINICAMENTE: 59	Fin de terapia 100% (28/28)  Seguimiento 96,4% (27/28)	Fin de terapia 96,8% (30/31)  Seguimiento 93,5% (29/31)	No muestra estadística	Similares

			(Mero: 28 / Imip: 31)	100% presumible erradicación	100% presumible erradicación		
23	IMIPENEM 1,5G/24H Infusión	MEROPENEM 3G/24H Infusión	A)CURACIÓN CLÍNICA  B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA	Curados 98% (99/101)  Erradicación infección 96% (97/101)	Curados 95% (95/100)  Erradicación infección 98% (98/100)	(NS)  (NS)	Similares
24	MEROPENEM 500MG/8H Infusión	IMIPENEM 500MG/6H Infusión	A)RESPUESTA CLÍNICA SATISFACTORIA  B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA	Fin de terapia 99% (94/95) Seguimiento: 87%(68/78)  Fin de terapia 90%(85/95) Seguimiento 79%(61/77)	Fin de terapia 99% (81/82) Seguimiento: 83%(53/64)  Fin de terapia 81% (66/82) Seguimiento 70%(44/63)	P=1,0; IC 95%; (-2,98% a 3,34%) (NS)  P=0,075; IC 95%; (-1,58% a 19,55%) (NS)	Similares
25	MEROPENEM 500MG/ 12H IM	IMIPENEM 500MG/12H IM	A)RESPUESTA CLÍNICA SATISFACTORIA  B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA	Fin de terapia 97%(122/126) Seguimiento 81%(63/78)  Fin de terapia 75%(63/84) Seguimiento 27%(51/53)	Fin de terapia 90%(110/122) Seguimiento 78%(53/68)  Fin de terapia 75%(66/88) Seguimiento 25%(49/51)	P=0.033, IC 95%; (0,6% a 12,8%) (NS)  (NS) (NS)	Tolerancia en punción Meropenem 24% Imipenem: 37% P=0,014 a favor delmipenem
26	IMIPENEM 500MG/8H	MEROPENEM 1G/8H	B) RESPUESTA BACTERIOLÓGICA SATISFACTORIA  A)RESPUESTA CLÍNICA SATISFACTORIA	96%  98%	98%  95%	P=0,676 (NS)  P=0,439 (NS)	Similares