ISNN 1989 4090

ReaR

Revista electrónica de AnestesiaR

Noviembre 2010

**FORMACIÓN MÉDICA**

**Doripenem. Un nuevo Carbapenem**

*Alday E.*

*Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.*

**Resumen**

En el año 2007 la FDA y posteriormente la EMEA aprobaron el uso de este nuevo ß-lactámico del grupo de los Carbapenem. El objetivo de esta revisión es comunicar de forma breve y sencilla las características de este nuevo antibiótico, relacionado con los otros fámacos del mismo grupo como Imipenem y Meropenem así como sus indicaciones para uso clínico.

**Introducción**

En el año 2007 la FDA y posteriormente la EMEA aprobaron el uso de este nuevo ß-lactámico del grupo de los Carbapenem. El objetivo de esta revisión es comunicar de forma breve y sencilla las características de este nuevo antibiótico, relacionado con los otros fámacos del mismo grupo como Imipenem y Meropenem así como sus indicaciones para uso clínico.



**Farmacodinámica**

Mecanismo de acción: Al igual que otros ß-lactámicos Doripenem inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al inactivar las proteínas de unión a penicilinas (PBP) en especial PBP2 y 4 (E.Coli, Pseudomonas A.) y PBP3 (Pseudomonas A.), lo que le confiere superioridad frente a Imipenem para Pseudomonas y PBP1 (S. Aureus).

Espectro de acción: ATB de amplio espectro con cobertura frente a Gram+, Gram- y anaerobios. Limitada actividad para Staphilococo Aureus meticilin resistente (SAMR), Enterococo Faecium y Stenotrophomona Maltophilia. LA CMI para enterobacterias se ha mostrado inferior, junto a meropenem, que para imipenem y ertapenem con una potencia entre 4 y 8 veces superior para cepas con ß-lactamasas de espectro extendido (BLEEs). Tambien ha demostrado la misma superioridad frente a cepas de Enterobacter spp. Varios estudios han equiparado la potencia de doripenem a la de meropenem para Pseudomonas Aeruginosa y Acinetobacter y se ha mostrado superior en cepas de Acinetobacter Baumannii productoras de carbapenem-asas OXA-58. En relación a cocos gram positivos Doripenem parece tener una potencia similar a Imipenem y superior a Ertapenem y Meropenem, sobre todo para S. Aureus meticilin sensible y S. Coagulasa negativos meticilin sensible. Su actividad frente a enterococo no faecium es algo inferior a Imipenem y superior a los otros dos fármacos del grupo. Por último, la cobertura frente anaerobios es buena con CMIs bajas para la mayoria de especies incluyendo Bacteroides Fragilis salvo para Clostridium Difficile aunque manteniendo superioridad frente a Meropenem y Ertapenem.

Actividad bactericida: Excelente actividad bactericida comparable a otros carbapenems.

Dosis: 500mg/8 en infusión continua de 1 hora. Se puede prolongar hasta 4 horas (neumonía nosocomial)

Mecanismos de resistencias: Similar a otros Carpabenem: Carbapenemasas, pérdida de porina OprD, expresión de sistemas efflux y alteración en PBPs. Varios estudios han demostrado que Doripenem se ha asociado a un menor riesgo de selección de cepas resistentes de Pseudomonas Aeruginosa tanto en monoterapia como asociado a un aminoglucósido.

Eficacia; parámetros PK/PD: El parámetro óptimo para valorar su eficacia es el tiempo sobre CMI (T>CMI). Un régimen de 500mg/8h en infusión continua de 1h consigue un T>CMI del 35% para CMI 1-2mg/l. Sin embargo para CMI 4-8 mg/l fue necesario prolongar la infusión a 4h para conseguir un T>CMI 35%.

**Farmacocinética**

Absorción: Disponible para administración intavenosa.

Distribución: Volumen de distribución similar a volumen extracelular (16.8 l) con baja unión a proteinas (8.1%). Penetra en líquido peritoneal con un ratio AUCexudado/AUC plasma 0.84.

Metabolismo y excreción: Tiene un metabolito principal (M1) y tres secundarios. Se elimina por orina un 70% inalterado y un 15% los metabolitos.

Ajuste de dosis: Requiere ajuste de dosis para ClCr < 50 ml/min. 250mg/8h para ClCr 31-50ml/min 250mg/12h ClCr<30ml/min. Pendiente de conocer dosificación para diálisis o técnicas continuas de reemplazo renal.

Interacciones: Como otros carbapenem intracciona con ácido valproico disminuyendo su efecto anticonvulsivante. Probenecid aumenta sus concentraciones plasmáticas por disminuir la secreción tubular renal. Sinergia con glicopeptidos (Vancomicina y Teicoplanina) mejorando su efecto para cepas de SAMR.

Estabilidad: La solución de Doripenem en suero salino y glucosado es estable a Tª ambiente durante 4 horas. Incompatible con diazepam, fosfato potásico y propofol sin diluir.

**Estudios clínicos**



Infección abdominal: Un estudio con 476 pacientes comparó Doripenem (500mg/8h) frente Meropenem (1g/8h) para el tratamiento de infecciones abdominales complicadas demostrando no inferioridad en la tasa de curación clínica (85.9% vs 85.3%). Pendiente de publicación un segundo estudio con el mismo diseño y con resultados similares.

Neumonía nosocomial: Dos estudios publicados para tratamiento de neumonía nosocomial, la mayor parte de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica. El primero de ellos compara Dorpipenem (500mg/8h infusión 1h) con Piperacilina/Tazobactam (4g/6h infusión 30´) en 448 pacientes. No hubo inferioridad del doripenem con una tasa de curación microbiológica de 81.3% vs 79.8%. Se observaron un mayor número de resistencias en el grupo de Piperacilina/Tazobactam en Klebsiella P y P. Aeruginosa que en el de Doripenem: Klebsiella 44% vs 0% y Pseudomonas 26.9% vs 7.7%. En el segundo estudio se comparó Doripenem (500mg/8h infusión 4h) con Imipenem (500mg/6h o 1g/8h infusión 30-60´) en 531 enfermos. No hubo diferencias en las tasas de curación clínica (68.3% vs 64.2%) pero si cuando el germen responsable era Pseudomona Aeruginosa (80% vs 42.9%) a favor de Doripenem. En estos casos un 18% de los gérmenes era resistente a Doripenem frente a un 64% resistente a Imipenem. No hubo, sin embargo diferencias en la mortalidad 10.8% vs 9.5%) entre ambos grupos.

Infección urinaria complicada: Dos estudios aún pendientes de publicar evaluaron la eficacia de Doripenem para el tratamiento de la infección urinaria. El primero de ellos comparó 500mg/8h infusión de 1h de Doripenem frente a 250 mg/24h de Levofloxacino o 500mg/24h si asociaba bacteriemia y permitían el cambio a Levofloxacino oral, lo que supone una limitación para extrapolar los resultados en areas con alta resistencia a quinolonas. Los resultados fueron de no inferiorida para Doripenem con una tasa de curación de 82.1% vs 83.4%.

**Efectos secundarios**

En general es un antibiótico bien tolerado. En relación a Imipenem no se asocia a alto riesgo de convulsiones tal y como se demostró en numerosos estudios en animales. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, nauseas y vómitos, diarrea y eritema en la zona de inyección. Se observaron en algunos pacientes elevación moderada de transaminasas.

**Resumen**

Doripenem es un nuevo antibiótico de amplio espectro del grupo de los carbapenem aprobado para el tratamiento de neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica, infecciones intraabdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario. Su amplio espectro de acción justifica su uso en infecciones graves como alternativa a los fármacos de primera línea en el tratamiento empírico de infecciones potenciales por gérmenes multirresistentes. Su espectro de acción es similar al de otros Carbapenem con probable superioridad a Imipenem en el espectro para Gram negativos, sobretodo Pseudomonas y mejor que Meropenem, aunque sin llegar a la eficacia de Imipenem, para cocos gram positivos. Otra ventaja potencial es la menor incidencia de resistencias emergentes para Carbapenem, principalmente en Pseudomonas Aeruginosa. Puede administrarse en infusión de 4 horas para aumentar el tiempo sobre CMI sin que sufra alteraciones y sin perder eficacia.

**Bibliografia**

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(5):868-883 (PubMed)

Alvarez-Lerma F., Grau S., Ferrández O. Characteristics of doripenem: a new broad-spectrum antibiotic. Drug Des Devel Ther. 2009; 3: 173-190 (PubMed) (Pdf1) (Pdf2)

Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P, Lee M, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. Crit Care Med. 2008;36(4):1089-1096 ([PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18379232))

Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):2113-2126 ([PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549664))

**Correspondencia al autor**

*Enrique Alday*

*kikealday@hotmail.com*

*Servicio de Anestesia y Reanimación*

*Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.*

[Publicado en AnestesiaR el 24 de septiembre de 2010](http://anestesiar.org/2010/doripenem-un-nuevo-carbapenem/)