

Actividad comparativa *in vitro* de doripenem y de otros carbapenemes frente a *Pseudomonas aeruginosa*

F. NICOLA*, D. GARCÍA RAMÍREZ, S. ARDUINO, M. DI CHIARA, J. SMAYEVSKY

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Dr. Norberto Quirno".
Av. Galván 4102 - (1431) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Correspondencia. E-mail: fnicola@cemic.edu.ar

RESUMEN

Según estudios previos, el nuevo carbapenem doripenem sería más activo frente a *Pseudomonas aeruginosa* en comparación con otros carbapenemes. En este estudio evaluamos la actividad *in vitro* del doripenem, el meropenem y el imipenem frente a 93 aislamientos de *P. aeruginosa* mediante los métodos de dilución en agar y de difusión con discos. Las CIM₅₀ y CIM₉₀ de los carbapenemes fueron (µg/ml): imipenem, 4 y 8; meropenem, 2 y 8; doripenem, 2 y 4, respectivamente. El doripenem fue 1 a 3 diluciones más activo que el imipenem para un 82% de los aislamientos. Comparado con el meropenem, el doripenem fue, 1-3 diluciones más activo frente a un 50% de los aislamientos, mientras que en el 49% la CIM fue la misma. Los porcentajes de resistencia según los métodos de dilución y de difusión fueron: imipenem = 7,5%/49,5% y meropenem = 3,2%/9,7%. Para el doripenem, estos valores variaron según los puntos de corte (PC) que se consideraron: 1,1%/2,2% usando el PC del CLSI para el imipenem y el meropenem, o 1,1%/17,2% según los PC sugeridos por Brown *et al.* El método de difusión presentó un elevado porcentaje de errores menores en la categorización de los aislamientos respecto de la dilución en agar, lo que sobrestimó la resistencia. El doripenem mostró muy buena actividad frente a *P. aeruginosa*, superior a la del imipenem y al menos equiparable a la del meropenem, por lo que puede considerarse una interesante opción para el tratamiento de infecciones por esta bacteria.

Palabras clave: doripenem, *Pseudomonas aeruginosa*, actividad *in vitro*

ABSTRACT

***In vitro* activity of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*.** Doripenem, a new carbapenem, has shown to be more active against *Pseudomonas aeruginosa* than other carbapenems. The activity of doripenem, imipenem and meropenem was evaluated against 93 *P. aeruginosa* isolates, by agar dilution and disk diffusion methods. MIC₅₀ and MIC₉₀ were as follows (µg/ml): doripenem, 2 and 4; meropenem, 2 and 8; and imipenem, 4 and 8, respectively. Doripenem MICs were 1 to 3 dilutions lower (i.e. more active) than those for imipenem in 82% of the isolates. In comparison with meropenem, doripenem was 1 to 3 dilutions more active in 50% of the isolates. Forty-nine percent of isolates showed the same MIC for both antibiotics. Resistance percentages for both methods were (dilution/diffusion): imipenem = 7.5%/49.5% and meropenem = 3.2%/9.7%. As the CLSI has not established cut off values for doripenem yet, resistance rates for this antibiotic were estimated by considering (a) the same cut off values for imipenem/meropenem set up by the CLSI, and (b) those suggested by Brown *et al.* In case (a), resistance rates would be 1.1%/2.2% whereas in case (b) 1.1%/17.2% for agar dilution and disk diffusion, respectively. In scenarios where resistance to carbapenem is based on mechanisms other than carbapenemases, doripenem has a promising future for treating *P. aeruginosa* infections.

Key words: doripenem, *Pseudomonas aeruginosa*, *in vitro* activity

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista responsable de un importante número de infecciones nosocomiales, especialmente neumonías asociadas a ventilación mecánica, bacteriemias e infecciones urinarias y de heridas quirúrgicas (3, 11, 20, 28, 30). Estas infecciones incrementan la morbimortalidad, la duración de la hospitalización y los costos derivados. Varios estudios han documentado que iniciar rápidamente un trata-

miento antibiótico efectivo en pacientes con bacteriemias o neumonías intrahospitalarias reduce la mortalidad atribuible a la infección (18, 20, 30). Debido a la frecuencia de aislamientos resistentes a los antibióticos, la terapéutica empírica inicial suele incluir antimicrobianos de amplio espectro como los carbapenemes, en especial imipenem (18, 20). Probablemente asociada a este uso habitual, la resistencia a imipenem en *P. aeruginosa* se ha incrementado significativamente en los últimos años (10, 14, 23, 31). En Argentina, la resistencia a imipenem

en aislamientos de *P. aeruginosa* de pacientes internados aumentó de un 17% en el período 1995-1998 a un 25% en el período 2003-2006, según datos del Sistema Informático de Resistencia (SIR) (22).

El doripenem es un nuevo carbapenem, recientemente aprobado para tratar infecciones intrabdominales, neumonías hospitalarias e infecciones urinarias complicadas. Es activo contra un amplio espectro de bacterias, tanto gram positivas como gram negativas, aerobias y anaerobias (12, 16, 21, 32). Algunos estudios han mostrado que el doripenem tendría una mejor actividad que el imipenem frente a *P. aeruginosa*, incluyendo cepas con sensibilidad disminuida a imipenem (2, 24). De corroborarse estas observaciones, el doripenem podría ampliar la cobertura antibiótica de la terapia empírica inicial frente a infecciones por *P. aeruginosa*.

Adicionalmente, se ha inferido que el tratamiento con doripenem ofrece una menor probabilidad de seleccionar mutantes resistentes en comparación con imipenem o meropenem (21, 29).

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar la actividad *in vitro* del doripenem frente a aislamientos locales de *P. aeruginosa* y compararla con la de otros carbapenemes. Además, se analizó la correlación entre el método de dilución en agar y el de difusión con discos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 93 aislamientos únicos de *P. aeruginosa* de pacientes internados en el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Dr. Norberto Quirno" (CEMIC) durante el período 2006-2008. Los microorganismos fueron aislados de muestras respiratorias (n = 38), orinas (n = 15), sangre (n = 10), líquidos abdominales (n = 5) y heridas/abscesos/otras infecciones (n = 25). Se incluyeron 42 aislamientos sensibles a carbapenemes y 51 con sensibilidad disminuida a carbapenemes (intermedios + resistentes), según pruebas de sensibilidad realizadas previamente. No se incluyeron aislamientos productores de metalo- β -lactamasas.

Se evaluó la actividad del imipenem, el meropenem y el doripenem mediante los métodos de dilución en agar y de difusión con discos, según recomendaciones del CLSI (5, 6). Como control de calidad se incluyeron las cepas *P. aeruginosa* ATCC 27853 y *Escherichia coli* ATCC 25922. La categorización de sensibilidad/resistencia para el imipenem y el meropenem se realizó según los puntos de corte (PC) del CLSI (5, 6). Dado que aún no han sido establecidos los PC para el doripenem, a los fines comparativos de este trabajo se utilizaron los PC definidos por el CLSI para imipenem/meropenem y los sugeridos por Brown *et al.*: sensible ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ y ≤ 20 mm; intermedio = 4-8 $\mu\text{g/ml}$ y 17-19 mm; y resistente ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ y ≤ 16 mm (2).

La correlación del método de difusión con discos con el método de dilución en agar se evaluó según los errores de categorización (4).

RESULTADOS

En la Tabla 1 se puede observar la distribución de los 93 aislamientos de *P. aeruginosa* en función de los

valores de las CIM, obtenidas para cada antibiótico ensayado.

Al comparar la actividad *in vitro* del doripenem con respecto a los otros carbapenemes, se observó que los valores de CIM del doripenem fueron menores que los del imipenem (2 a 3 diluciones para un 50% de los aislamientos y una dilución para un 32% de aquellos). En un 15% de los aislamientos, las CIM del doripenem y el imipenem fueron iguales. Comparadas con las del meropenem, las CIM del doripenem fueron más bajas para la mitad de los aislamientos ensayados (2 a 3 diluciones para un 11% de ellos y una dilución para un 39% de ellos); mientras que un 49% de los aislamientos tuvieron la misma CIM para ambos antibióticos.

En la Tabla 2 se indican los porcentajes de sensibilidad/resistencia de los 93 aislamientos de *P. aeruginosa* hacia los tres carbapenemes evaluados en forma global y en forma discriminada, según la sensibilidad/resistencia al imipenem, considerando sólo los resultados del método de dilución. Entre los aislamientos no sensibles al imipenem (7 resistentes y 34 intermedios), un 56,1% fueron sensibles al meropenem y un 41,5% o un 95,1% serían sensibles al doripenem, según se consideren los PC sugeridos por Brown *et al.* o por el CLSI para los carbapenemes imipenem/meropenem, respectivamente. Aun entre estos aislamientos no sensibles al imipenem (mayormente con sensibilidad intermedia), la resistencia a meropenem y doripenem fue muy baja (7,3% y 2,4%, respectivamente).

En la Tabla 3 se clasifican los aislamientos por categorías de sensibilidad/resistencia según ambos métodos ensayados. Se pueden observar notorias discrepancias en la categorización de los aislamientos entre el método de difusión y el de dilución. Para el imipenem, el método de difusión presentó un 6,5% de errores mayores (6 aislamientos con CIM = 4 $\mu\text{g/ml}$ y halos ≤ 13 mm) y un 36,6% de errores menores, siempre con una sobrestimación del nivel de resistencia. Para este antibiótico, casi la totalidad (33/34) de los aislamientos considerados intermedios por el método de dilución en agar (CIM = 8 $\mu\text{g/ml}$) mostraron halos de inhibición ≤ 13 mm (resistentes) con el método de difusión. De hecho, únicamente 2 aislamientos (2,2%) tuvieron halos de inhibición en la categoría de sensibilidad intermedia. En el caso del meropenem, no se observaron errores mayores, pero sí un 17,2% de errores menores, y todos ellos involucraron aislamientos con CIM entre 4 y 8 $\mu\text{g/ml}$. Para el doripenem, si se considerasen los PC sugeridos por Brown *et al.*, no se observarían errores mayores, pero sí un 32,3% de errores menores. En general, se sobrestimaría el nivel de resistencia de este antibiótico, dado que 12 de 23 aislamientos con CIM = 2 $\mu\text{g/ml}$ serían considerados intermedios por el método de difusión con discos y 14 de 26 con CIM = 4 $\mu\text{g/ml}$ dieron halos de resistencia. Si en cambio, los PC para el doripenem fuesen los estipulados por el CLSI para

Tabla 1. Distribución de los aislamientos de *P. aeruginosa* en función de las CIM observadas frente a los antibióticos ensayados

Antibiótico	Número de aislamientos con las correspondientes CIM ($\mu\text{g/ml}$)											
	$\leq 0,06$	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128
Imipenem	0	1	2	8	27	4	10^S	34^I	7 ^R	0	0	0
Meropenem	4	13	8	8	6	10	21 ^S	20^I	1 ^R	1	1	0
Doripenem-CLSI	4	15	7	8	8	23	26^S	1 ^I	1 ^R	0	0	0
Doripenem-Brown	4	15	7	8	8	23^S	26^I	1 ^I	1 ^R	0	0	0

Los números en negrita con subrayado simple o doble indican las CIM₅₀ y CIM₉₀, respectivamente.

Las letras en superíndice indican la categoría sensible (S), intermedia (I) o resistente (R) a la que pertenecen dichos aislamientos de acuerdo con los puntos de corte (PC) indicados. Para el doripenem, las dos filas muestran las diferencias según los PC considerados para este antibiótico. Doripenem-CLSI: considera los PC para el doripenem equiparados con los PC del CLSI para imipenem/meropenem. Doripenem-Brown: considera los PC sugeridos por Brown *et al.*

Tabla 2. Comparación de las sensibilidades a los carbapenemes en los aislamientos de *P. aeruginosa* según el método de dilución en agar

	Imipenem			Meropenem			Doripenem - Brown ⁽¹⁾			Doripenem -CLSI ⁽²⁾			
	n	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Global	93	55,9	36,6	7,5	75,3	21,5	3,2	69,9	29	1,1	97,8	1,1	1,1
Imi-S ⁽³⁾	52	100	0	0	90,4	7,7	0	92,3	7,7	0	100	0	0
Imi-NS ⁽⁴⁾	41	0	82,9	17,1	56,1	36,6	7,3	41,5	56,1	2,4	95,1	2,4	2,4

S: % aislamientos sensibles; I: % de aislamientos intermedios; R: % de aislamientos resistentes

⁽¹⁾ Doripenem - Brown: en estas columnas se muestran los % de aislamientos S, I o R si se consideran los PC para el doripenem sugeridos por Brown *et al.* (ver texto en Materiales y Métodos).

⁽²⁾ Doripenem - CLSI: en estas columnas se muestran los % de aislamientos S, I o R si los PC del doripenem se equiparasen a los estipulados por el CLSI para imipenem/meropenem.

⁽³⁾ Imi-S: aislamientos sensibles a imipenem.

⁽⁴⁾ Imi-NS: aislamientos no sensibles a imipenem (7 resistentes y 34 intermedios)

Tabla 3. Categorización de los aislamientos de *P. aeruginosa* según los dos métodos ensayados y errores de correlación del método de difusión

Antibiótico	% de aislamientos en cada categoría de sensibilidad según método de						% de errores	
	Dilución en agar			Difusión con discos			Mayores	Menores
	Sensible	Interm.	Resistente	Sensible	Interm.	Resistente		
Imipenem	55,9	36,6	7,5	48,4	2,2	49,5	6,5	36,6
Meropenem	75,3	21,5	3,2	77,4	12,9	9,7	0	17,2
Doripenem-CLSI	97,8	1,1	1,1	87,1	10,8	2,2	1,1	10,8
Doripenem-Brown	69,9	29,0	1,1	60,2	22,6	17,2	0	32,3

Para el doripenem, las dos filas muestran las diferencias según los puntos de corte (PC) considerados para este antibiótico. Doripenem-CLSI: considera los PC para el doripenem equiparados con los PC del CLSI para imipenem/meropenem. Doripenem-Brown: considera los PC sugeridos por Brown *et al.* (ver texto en Materiales y Métodos).

el imipenem y el meropenem, los errores menores se reducirían a un 10,8% (9 aislamientos con CIM = 4 $\mu\text{g/ml}$ y halos entre 14 y 15 mm), con un 1,1% de errores mayores (1 aislamiento con CIM = 4 $\mu\text{g/ml}$ y halo de 13 mm).

DISCUSIÓN

Sobre la base de los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que el doripenem presenta una

muy buena actividad frente a *P. aeruginosa*, superior a la del imipenem y al menos equiparable a la del meropenem. En este sentido, hay que destacar que el CLSI aún no fijó PC para el doripenem, y los actualmente sugeridos son más exigentes que para los otros carbapenemes. Si los PC se equipararan, sería más notoria la mayor actividad del doripenem, aun comparada con la del meropenem. Hay estudios que han mostrado que los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del doripenem avalan esta consideración (1, 7, 15). La necesidad de equiparar los puntos de corte de los distintos carbapenemes y entre los distintos organismos competentes (ej.: CLSI y EUCAST) ha sido claramente expuesta por Scheetz *et al.* (27) recientemente. Además, según nuestros resultados, esto mejoraría la correlación entre el método de dilución y el de difusión con discos.

Es para resaltar el elevado nivel de errores del método de difusión con discos para el imipenem, con sobreestimación de la resistencia a este antibiótico. Dado que éste es el método más utilizado por los laboratorios en Latinoamérica, estos porcentajes de errores parecen ser realmente preocupantes. Sin embargo, el hecho de que los errores se produzcan en aislamientos con CIM de 4-8 µg/ml (próximas al PC de sensibilidad), sumado al origen de la mayoría de los aislamientos de *P. aeruginosa* (neumonías asociadas a la ventilación mecánica), donde el imipenem no presenta parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos muy ventajosos (8, 19, 32), atenúa el impacto de nuestras observaciones.

Una limitación de nuestro estudio es el haber evaluado aislamientos provenientes de un único centro médico, por lo que no podemos descartar alguna repetición clonal, aun cuando sólo se incluyó un aislamiento por paciente. No obstante, los errores mayores del método de difusión para carbapenemes podrían ser de enorme implicancia clínica, ya que inducirían a la utilización de polipéptidos, drogas más tóxicas y con problemas farmacocinéticos importantes; por lo que consideramos que los resultados de nuestro estudio deberían ser corroborados por investigaciones adicionales, diseñadas a tal fin.

De lo antes expuesto, podemos inferir que en ciertas circunstancias, frente a aislamientos de *P. aeruginosa* considerados resistentes a imipenem por el método de difusión con discos, se requiere una confirmación mediante determinación de la CIM.

Aunque por un motivo diferente, si la opción terapéutica considerada es el doripenem, también es posible que se deba determinar la CIM a este antibiótico. Mediante estudios de simulación de Monte Carlo, Bhavnani *et al.* demostraron que una dosificación de doripenem de 500 mg cada 8 horas, infundidos en una hora, resultaría efectiva contra aislamientos con $CIM \leq 2 \mu\text{g/ml}$ (1). Para aislamientos con CIM de 4 µg/ml (26 de los 93 aislamientos

incluidos en este estudio), la misma dosis debería ser administrada mediante infusión prolongada (4 h) para lograr la misma probabilidad de eficacia (1, 17). Más recientemente, Crandon *et al.* ensayaron en un modelo de ratones neutropénicos dosificaciones de 1 y 2 gramos de doripenem infundidas en 4 horas, y obtuvieron parámetros de eficacia aun con cepas con CIM de 8 µg/ml (7).

Es cada vez más evidente que la simple categorización de los aislamientos en sensibles o resistentes muchas veces resulta insuficiente, y que es preciso conocer los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de las drogas e interpretarlos en el contexto clínico-microbiológico de cada caso.

En nuestra selección de aislamientos locales, solamente uno mostró una CIM de doripenem de 8 µg/ml y otro de 16 µg/ml, mientras que para el imipenem y el meropenem hubo 34 y 20 aislamientos con $CIM = 8 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. Otros 7 aislamientos tuvieron una CIM de 16 µg/ml para el imipenem y 3 exhibieron una CIM de 16, 32 y 64 µg/ml para el meropenem (Tabla 1). Esto parece sugerir que el doripenem se ve menos afectado por los mecanismos involucrados en la resistencia a los carbapenemes en nuestro medio, no mediados por metalo-β-lactamasas.

En un estudio previo en el que investigamos 68 aislamientos de *P. aeruginosa* con sensibilidad disminuida a carbapenemes, observamos solamente una cepa productora de metalo-β-lactamasa (aislada de un paciente derivado desde otra institución) (9). Desde entonces, hemos detectado dos aislamientos adicionales productores de metalo-β-lactamasas (prevalencia < 0,5%, datos no publicados). Por ende, otros mecanismos deben estar involucrados en nuestros aislamientos no sensibles a carbapenemes. Varios autores describieron los principales mecanismos que participan en la sensibilidad disminuida a los carbapenemes en *P. aeruginosa*, en ausencia de carbapenemasas (13, 25, 26, 32). En general se acepta que la resistencia al imipenem se debe principalmente a la disminución o a la ausencia de la porina OprD. Por su parte, en los aislamientos con sensibilidad disminuida al meropenem, se suele observar más de un mecanismo de resistencia, entre los que se destacan el aumento de la expresión de los sistemas de eflujo y la hiperproducción de cefalosporinasa cromosómica, habitualmente en conjunción con la pérdida de OprD (13, 25, 26, 32). Un estudio previo en el que analizamos los fenotipos de resistencia a β-lactámicos en *P. aeruginosa* nos permite suponer que nuestros aislamientos no sensibles a carbapenemes comparten estos mecanismos (10).

En conclusión, nuestros resultados son coincidentes con los observados en estudios previos y muestran una muy buena actividad del doripenem frente a *P. aeruginosa*; este antibiótico ampliaría la cobertura empírica inicial ofrecida por el imipenem. Si se considera que,

además, este agente ofrecería una menor probabilidad de seleccionar mutantes resistentes en comparación con el imipenem y el meropenem, el doripenem sería una muy buena opción en la terapéutica para las infecciones producidas por *P. aeruginosa*.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Brown SD, Traczewski MM. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: tentative disc diffusion criteria and quality control. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 944-9.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters; Approved Guideline, 3rd ed., 2008; M23-A3E. Wayne, Pa, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; 8th ed., 2008; M07-A8. Wayne, Pa, USA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved standards, 10th ed., 2009; M02-A10. Wayne, Pa, USA.
- Crandon JL, Bulik CC, Nicolau DP. *In vivo* efficacy of 1- and 2-gram human simulated prolonged infusions of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4352-6.
- David S, Burgess D, Frei CR. Comparison of beta-lactam regimens for the treatment of gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 893-8.
- Di Chiara M, Radice M, Relloso S, Nicola F, Gutkind G, Smayevsky J. Detección fenotípica y genotípica de metalo- β -lactamasas en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes en CEMIC. XIII Jornadas Argentinas de Microbiología, 2008, Resumen 235, p. 388, Rosario, Argentina.
- García Ramírez D, Nicola F, Arduino S, Relloso S, Smayevsky J. Fenotipos de resistencia a beta-lactámicos en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes internados. IX Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, 2009, Resumen 24838, p. 15, Mar del Plata, Argentina.
- Giacometti A, Cirioni O, Schimizzi AM, Del Prete MS, Barchiesi F, D'Errico MM *et al.* Epidemiology and microbiology of surgical wound infections. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 918-22.
- Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. *In vitro* activities of doripenem and six comparator drugs against 423 aerobic and anaerobic bacterial isolates from infected diabetic foot wounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 761-6.
- Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, *et al.* Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4329-35.
- Hsueh P, Chen W, Luh K. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 463-72.
- Ikawa K, Morikawa N, Uehara S, Monden K, Yamada Y, Honda N, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of doripenem in infected patients. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 276-9.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ, Fritsche TR, Sader HS. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary *in vitro* methods evaluations. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 144-54.
- Kim A, Banevicius MA, Nicolau DP. *In vivo* pharmacodynamic profiling of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* by simulating human exposures. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2497-502.
- Kollef MH. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: the role of the carbapenems. *Respir Care* 2004; 49: 1530-41.
- Merchant S, Gast C, Nathwani D, Lee M, Quintana A, Ketter N, *et al.* Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther* 2008; 30: 717-33.
- Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 45: 1306-11.
- 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; 45: 1313-9.
- Nicola F, Quinteros M, Radice M, Famiglietti A, Casellas JM, Kovensky J, *et al.* Análisis de resistencias índices en *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* aislados de pacientes internados. Programa SIR: años 1997-2004. VI Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, 2006, Resumen 125, p. 16, Mar del Plata, Argentina.
- Patzer JA, Dzierzanowska D. Increase of imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a Polish paediatric hospital (1993-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 153-8.
- Pillar CM, Torres MK, Brown Np, Shah D, Sahm DF. *In vitro* activity of doripenem, a carbapenem for the treatment of challenging infections caused by Gram-negative bacteria, against recent clinical isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4388-99.
- 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.
- Rodríguez-Martínez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4783-8.
- Scheetz M, Malczynski M, Postelnick M, Qi C. Impact of dissimilar susceptibility breakpoints for doripenem on susceptibility and carbapenem discordance for *Pseudomonas aeruginosa*. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 465-7.

28. Shigemura K, Arakawa S, Tanaka K, Fujisawa M. Clinical investigation of isolated bacteria from urinary tracts of hospitalized patients and their susceptibilities to antibiotics. *J Infect Chemother* 2009; 15: 18-22.
29. 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.
30. van Delden C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1: S71-5.
31. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect* 2005; 59: 96-101.
32. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, *et al.* Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67: 1027-52.

Recibido: 10/11/09 – Aceptado: 6/07/10