



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	DORIPENEM
Nombre comercial y presentaciones:	DORIBAX®) (Janssen-Cilag) 500 mg vial. Precio unitario (PVL + IVA): 28,126 €/vial.
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Fecha de autorización:	25/07/2008
Código ATC / DDD:	J01DH04: Antibiótico derivado sintético del carbapenem.
Excipientes de declaración obligatoria:	No.

INTRODUCCIÓN¹

Los carbapenemes (meropenem, imipenem, ertapenem) son antibacterianos de amplio espectro, activos frente a patógenos gram positivos y negativos. Se caracterizan por ser rápidamente bactericidas con una concentración mínima bactericida (CMB) próxima a la concentración mínima inhibitoria (CMI) en la mayor parte de los microorganismos. Además poseen una gran afinidad por las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP), gran estabilidad frente a la mayoría de las betalactamasas y buen perfil de seguridad.

Estas características permiten su utilización en infecciones como la neumonía nosocomial asociada o no a ventilación mecánica. El tratamiento empírico se realiza con ceftriaxona, fluoroquinolona o un carbapenem; mientras que en situaciones más graves o en UCI, al antibiótico con acción antipseudomonas (piperacilina/tazobactam, cefepima, imipenem o meropenem) se le asocia un aminoglucósido o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino). Se considera la adición de vancomicina en caso de *S. aureus* meticilin-resistente (SARM).

En cuanto a las infecciones intraabdominales, el tratamiento empírico debe cubrir las bacterias gram negativas entéricas y *B. fragilis*; mientras que en hospitalizaciones prolongadas también se debe cubrir *Pseudomonas*. Una opción razonable puede ser una penicilina antipseudomonas (piperacilina/tazobactam); o un carbapenem (imipenem, meropenem); o ceftazidima, cefepima, aztreonam o ciprofloxacino asociadas a metronidazol para cubrir *B. fragilis*.

En las infecciones urinarias complicadas en pacientes hospitalizados, se utilizan antibióticos como cefalosporinas de 3ª generación, fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem. Se asocian a un aminoglucósido, especialmente en sepsis. En la mayoría de las guías los carbapenemes son de primera línea para el tratamiento empírico de la sepsis.

INDICACIONES APROBADAS^{2,3}

Doripenem está aprobado por la EMEA para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:
Neumonía nosocomial (NN), incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV).
Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)
Infecciones urinarias complicadas (ITUc)

Deben tenerse en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

MECANISMO DE ACCIÓN³

Es un antibiótico carbapenem sintético, estructuralmente relacionado con otros antibióticos beta-lactámicos, con actividad bactericida mediante la inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana.

Al igual que con otros beta-lactámicos, se ha demostrado que el tiempo en que la concentración plasmática de doripenem supera la CMI (%T > CMI) del microorganismo, es el parámetro que mejor se correlaciona con la eficacia en estudios preclínicos farmacocinéticos/dinámicos (FC/FD). La prolongación del tiempo de perfusión de doripenem a 4 horas maximiza el valor %T > CMI para una dosis determinada. Por ello en pacientes con NN incluyendo la asociada a la ventilación mecánica, gravemente enfermos o en aquellos

con una respuesta inmune deteriorada, puede ser más adecuada una perfusión de 4 horas, cuando la CMI del doripenem para el patógeno sea > 0,5 mg/l.

Doripenem demostró *in vitro* bajo potencial para antagonizar o ser antagonizado por otros agentes antibacterianos. Se ha observado actividad aditiva o sinergia débil con amikacina y levofloxacino frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y con daptomicina, linezolid, levofloxacino y vancomicina frente a bacterias gram positivas.

FARMACOCINÉTICA³

Doripenem se elimina inalterado principalmente por vía renal (aclaramiento renal 172 mL/min), aunque también sufre un metabolismo residual por la deshidropeptidasa-I. No hace falta coformularlo con un inhibidor de la peptidasa.

Se une poco a las proteínas plasmáticas (8%) y el volumen de distribución es de 16,8 L similar al líquido extracelular.

Doripenem reduce las concentraciones séricas del ácido valproico, por lo que no se recomienda su uso concomitante. Tampoco se recomienda la administración conjunta con probenecid, ya que compiten por la secreción tubular renal y se reduce el aclaramiento del antibiótico. Por ello, no se puede excluir una interacción con otros fármacos eliminados a través de la secreción tubular renal. En cambio no se esperan interacciones a nivel del citocromo P450.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN³

En las tres indicaciones la posología es de 500 mg cada 8 horas, en perfusión de 1 hora. En el caso de NN, incluida la asociada a la ventilación mecánica el tiempo de perfusión es de 1 o 4 horas (basado principalmente en consideraciones FC/FD). En infecciones por patógenos menos sensibles y en infecciones especialmente graves, una perfusión de 4 horas puede ser más adecuada.

Se reconstituye con 10 ml de agua o ClNa 0,9%, resultando una concentración de 50 mg/ml, que deberá ser diluida en 100 ml de ClNa 0,9% o Glucosa 5%. A temperatura ambiente, es estable 12h en fisiológico y 4h en glucosado. En nevera la estabilidad es de 72 y 24h respectivamente para los dos sueros.

La duración habitual del tratamiento con doripenem es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente. Doripenem se administró durante un máximo de 14 días en ensayos clínicos, no habiéndose establecido la seguridad de tratamientos más prolongados.

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de la siguiente manera:

Aclaramiento creatinina	Dosis doripenem
ClCr 51- 79 ml/ min	500 mg/ 8h
ClCr 30- 50 ml/ min	250 mg/ 8h
ClCr < 30ml/ min	250 mg/ 12h

Debido a los datos clínicos limitados y a un esperado aumento de la exposición de doripenem y de su metabolito, doripenem debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Doripenem es hemodializable, aunque no es recomendable su uso en pacientes sometidos a diálisis. En cambio, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia hepática.

PERFIL DE RESISTENCIAS³

Los mecanismos de resistencia bacteriana que afectan al doripenem incluyen la inactivación del principio activo por enzimas que hidrolizan a los derivados del carbapenem, las PBP mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana externa y la expulsión activa. Generalmente este principio activo es resistente a la hidrólisis por la mayoría de betalactamasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas, con la excepción de algunas relativamente raras que hidrolizan a los derivados del carbapenem.

Análogamente a lo que ocurre con otros antibióticos, se ha demostrado que el doripenem selecciona las cepas de bacterias resistentes y que las especies resistentes a otros derivados del carbapenem generalmente desarrollan co-resistencia al doripenem.

Las especies frecuentemente sensibles a doripenem son *E. faecalis*, *Staphylococcus spp.* (sensible a metilicina), *Streptococcus spp.* (incluido *S. pneumoniae*), enterobacterias y especies anaerobias como *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* y *Peptostreptococcus spp.*, entre otras.

E. faecium, *S. maltophilia*, *Legionella spp.* son intrínsecamente resistentes a este principio activo. Hay especies de microorganismos (*Acinetobacter spp.*, *B. cepacia*, *P. aeruginosa*) en las que aun habiendo demostrado actividad clínica en ensayos controlados, la aparición de resistencias adquiridas pudiera ser un problema de importante magnitud.

Hay datos *in vitro*, que sugieren que puede ser algo más potente que los otros carbapenemes frente a *Pseudomonas*, sin que hoy por hoy se conozca la relevancia clínica de ello.

EFICACIA CLÍNICA^{2, 4-7}

La evaluación de la eficacia clínica se basa en los resultados de un ensayo clínico en fase II y 5 ensayos clínicos de fase III, tres doble- ciegos y otros dos abiertos, todos frente a comparador activo.

Ensayo en ITUc²:

DORI-05: Doble ciego, aleatorizado doripenem frente a levofloxacino. Terapia secuencial a levofloxacino oral.

DORI- 06: Abierto, brazo único. Terapia secuencial a levofloxacino oral.

Ensayo en IIAc

DORI-07⁴: Doble ciego, aleatorizado, comparativo doripenem frente a meropenem. Terapia secuencial a amoxicilina/clavulánico. Tratamiento concomitante: vancomicina.

DORI-08: Doble ciego, aleatorizado, comparativo doripenem frente a meropenem. Terapia secuencial a amoxicilina/clavulánico. Tratamiento concomitante: vancomicina.

Ensayo en NN

DORI-09⁵: Abierto, aleatorizado, comparativo frente a piperacilina/ tazobactam. Terapia secuencial a levofloxacino. Tratamiento concomitante: amikacina y vancomicina.

DORI-10⁶: Abierto, aleatorizado, comparativo frente a imipenem. Tratamiento concomitante: amikacina y vancomicina.

Se definen distintas poblaciones de pacientes en los estudios para la evaluación de la eficacia:

ITT (intención de tratar): todos los pacientes que han recibido una dosis de fármaco a estudio.

cMITT (población clínica modificada por intención de tratar): todos los pacientes que han recibido una dosis de fármaco a estudio y cumplen la definición mínima de la enfermedad.

mMITT (población microbiológica modificada por intención de tratar): todos los pacientes que han recibido una dosis de fármaco a estudio y con el patógeno de base identificado.

ME: población evaluable microbiológicamente en una determinada visita.

CE: población evaluable clínicamente en una determinada visita.

El estudio DORI-05, es un estudio no publicado, de no inferioridad en fase III, aleatorizado, doble- ciego, frente a un comparador activo, levofloxacino, en pacientes con ITUc. Se demostró la no inferioridad a levofloxacino 250 mg iv cada 24h, tanto en la variable principal de curación microbiológica, como en la secundaria de curación clínica. La mayoría de los pacientes pasaron a levofloxacino oral tras 9 dosis de doripenem.

Entre las limitaciones que presenta este estudio, están una descripción insuficiente de lo que se considera ITU complicada y la dosis de levofloxacino utilizada, de 250 mg, inferior a la utilizada habitualmente (500 mg/ 24h).

El DORI-06, es un estudio no publicado, de una cohorte de 426 pacientes con ITUc tratados con doripenem 500 mg/ 8h, que se compara con el brazo de levofloxacino del estudio DORI-05.

Las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) requieren un diagnóstico precoz, la intervención quirúrgica y terapia antibiótica inicialmente empírica. La indicación del doripenem en las IIAc está respaldada por los estudios DORI-07 y 08 (solo uno de ellos ha sido publicado, los datos del DORI-08 se han recogido del informe técnico EPAR), donde se compara frente al meropenem. Doripenem fue no inferior al meropenem; no se detectaron diferencias en los subgrupos analizados en el DORI-07, ni la tasa de curación se modificó según la edad, sexo, raza, ni por los factores de estratificación. Como era de esperar, en la población mayor de 75 años y en los casos de perforación de colon la respuesta fue menor al resto de la cohorte.

Entre las limitaciones de los estudios está la falta de información sobre el uso concomitante de otros antibióticos y la baja representación de la población de pacientes graves (APACHE >10), inferior al 10%.

La aprobación de doripenem en el tratamiento de la NN se basa en dos estudios aleatorizados, abiertos, DORI-09 y DORI-10, que se diferencia en la gravedad de la población a estudio. El primero incluye pacientes sin ventilación mecánica y un 20% de pacientes con ventilación de inicio reciente (< 5 días), mientras que el DORI-10 incluye pacientes más graves, con ventilación mecánica de \geq 1 día de duración (el 60% de los pacientes con ventilación mecánica de más de 5 días de duración). En cuanto al porcentaje de pacientes con APACHE II superior a 15, es también mayor en el estudio DORI- 10 respecto al DORI- 09 (50% vs 25%).

El comparador activo fue piperacilina/tazobactam en el primer estudio e imipenem en el segundo. Doripenem fue no inferior a imipenem y piperacilina/tazobactam en las variables principal y secundarias. El análisis de subgrupos mostró que doripenem presentaba una buena eficacia en los subgrupos de alto riesgo. En relación a las tasas de curación clínica y microbiológica por patógeno (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* o *E. coli*) fueron superiores para doripenem, pero el número de pacientes es bajo para considerar estos resultados concluyentes.

La principal limitación de estos estudios es que su diseño fue abierto y en el DORI- 10 la evaluación no fue ciega. La FDA⁸ cuestiona las incoherencias en la inclusión de pacientes en los diferentes centros de reclutamiento, el control inadecuado del factor de confusión del uso concomitante de otros antibióticos y la falta de un diagnóstico estandarizado de NN/NAV, entre otros.

SEGURIDAD³

La evaluación de las reacciones adversas se basa en siete estudios, incluyendo un total de 1.817 pacientes que recibieron doripenem durante un máximo de 14 días.

La frecuencia de la mayoría de los efectos adversos fue similar a sus comparadores. Efectos adversos frecuentes con doripenem fueron la cefalea (10%), diarrea (9%) y náuseas (8%). La incidencia de flebitis fue más frecuente con doripenem que con el comparador.

La suspensión del tratamiento por efectos adversos fue del 0,1% del total de pacientes, siendo las causas: elevación de las enzimas hepáticas (0,2%), rash (0,2%), náuseas (0,1%), diarrea (0,1%), prurito (0,1%) y micosis vulvar (0,1%).

El porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas graves fue de un 15,2% en el grupo de doripenem, un 4,0% con levofloxacino, un 16,4% con meropenem, un 26,2% con piperacilina/tazobactam y un 27,4% con imipenem. La tasa de mortalidad del doripenem fue comparable a la de los respectivos comparadores.

En general, doripenem es seguro y bien tolerado en las poblaciones estudiadas; y con una frecuencia de convulsiones similar al meropenem.

COSTE DEL TRATAMIENTO

	Doripenem	Meropenem	Imipenem/ cilastatina	Levofloxacino	Piperacilina/ tazobactam
Precio unitario € (PVL+4% IVA)	23,35	24,64	11,66	Vial 500mg 24,16	10,66
Posología	500mg /8h	1000mg /8h	500mg / 6h 1000mg /8h	250mg / 24h	4+0,5g /6-8h
Coste tto día €	70	73,9	46,6- 70	24,16	32- 42,6
Coste completo €					
10 días ITUc	700			241,6 €	
5- 14 días IIAc	350- 980	369,5- 1034,6			224- 596 €
7- 14 días NN	490- 980		326- 980€		
Coste incremental € tratamiento/paciente	ITUC: +234,6 € respecto a levofloxacino IIAc: -19 a -54 respecto a meropenem NN: +0 a 163 respecto a imipenem y +266 a 384 respecto a piperacilina/tazobactam				

CONCLUSIONES⁹⁻¹⁴

Doripenem es un nuevo beta-lactámico carbapenem, con un espectro similar a meropenem. *In vitro* muestra una actividad antipseudomona superior a meropenem, sin que hoy por hoy se conozca la relevancia clínica de ello.

Doripenem ha demostrado no inferioridad respecto a levofloxacino 250mg en ITUc, y frente a meropenem en IIAc, en ensayos clínicos doble-ciego; mientras que en pacientes con NN ha demostrado no inferioridad frente a piperacilina/tazobactam e imipenem en dos ensayos clínicos abiertos.

Los estudios que respaldan la indicación en infección urinaria complicada, presentan una serie de limitaciones, como son, una descripción insuficiente de la ITU complicada, la dosis inadecuada del comparador y el riesgo de utilizar un fármaco con espectro superior al requerido. En los estudios de infecciones intraabdominales, la falta de información sobre el uso concomitante de otros antibióticos y una baja representación de pacientes graves; mientras que un diseño abierto y la evaluación no ciega, en los estudios en neumonía nosocomial, limitan la interpretación y obliga a tratar con cautela las conclusiones extraídas de los estudios.

Doripenem ha sido bien tolerado en el tratamiento de infecciones graves y, en general, su perfil de seguridad es similar al de meropenem. En cuanto al coste también es similar al meropenem y superior a otras alternativas.

Como conclusión, es una opción para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas y la neumonía nosocomial, asociada o no a la ventilación mecánica. No aporta ninguna ventaja respecto a los tratamientos actualmente disponibles y debe considerarse como antibiótico restringido acorde a la política de antibióticos de cada centro para asegurar una correcta utilización de los antibióticos.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Juan Miguel Santamaría Jauregui
- José Antonio Iribarren Loyarte

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO INFORME DE EVALUACIÓN Nº 9 / SEPTIEMBRE 2009

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

BIBLIOGRAFÍA

1. Medical Letter. Treatment Guidelines from The Medical Letter May 2007
2. Informe EPAR. CHMP Assessment Report for DORIBAX. Procedure No. EMEA/H/C/000891. Doc. Ref. EMEA/309032/2008.
3. Ficha técnica DORIBAX. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/doribax/emea-combined-h891es.pdf>
4. 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: 868-83.
5. Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM, Schroeder E, Lee M, Kaniga K, 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: 2113- 25.
6. 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 Méd. 2008; 36: 1089-96.
7. Keam SJ. A review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 2008; 68: 2021- 2057.
8. U.S. Food and Drug administration- Center for –Drug evaluation and research. Doribax® (doripenem) (medical review). FDA Application Number: NDA#021938. Disponible en URL:
<http://www.fda.gov/cder/index.html>
9. Doripenem. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Disponible en:
<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/102/html/Doripenem.pdf>
10. Scottish Medicines Consortium_NHS January 2009 (529/09) – complicated intra-abdominal infections.
11. Scottish Medicines Consortium_NHS February 2009 (539/09) – nosocomial pneumonia
12. Doripenem. Revue Prescrire. 2009; 29: 93.
13. Doripenem (Doribax)- A new parenteral carbapenem. Med Let Drugs Ther. 2008; 50 (1278).
14. Doripenem. Australian Prescriber. 2009; 32: 83- 84.

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS en INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO COMPLICADO (UTic)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)																																																		
EC DORI-05 No publicado. Informe EPAR ² Período de realización: 21 diciembre 2003 a 23 de marzo 2006) Financiado por Península Pharmaceutic als, Inc.	EC fase III, aleatorizado, doble ciego, frente a comparador activo, multicéntrico Aleatorización 1:1 Estudio de no inferioridad en curación microbiológica (límite inferior del IC95% de la diferencia debe ser mayor de -10%). <u>Objetivo:</u> Demostrar la no inferioridad respecto al levofloxacin en ITUc	753 pacientes aleatorizados 748 población ITT. 545 ME en visita TOC (5- 11 días post-tratamiento) Población mMITT: 648 Dori levo ITT 376 372 mMITT 327 321 ME 280 265 <u>Criterios de inclusión</u> Mayores de 18 años con signos y/o síntomas clínicos de ITUc y con cultivo urinario basal (aislamiento de bacteria uropatógena con crecimiento de $\geq 10^2$ UFC/ mL) en las 48h previas al inicio del tratamiento	- Dori 500mg/ 8h (infusión IV 1h) (n = 377 pacientes). - Grupo control: Levofloxacin 250 mg/ 24h (infusión IV 1 h) (n = 376 pacientes). A las 72 horas terapia secuencial a levofloxacin 250mg/24h oral si posible, en ambos grupos. Duración del tratamiento: 10 días. Completan el tratamiento 80,7% en DORI y 75,3% en levo. Motivos para abandono: n (%) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Levo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EA</td> <td>12 (1,5)</td> <td>11 (3)</td> </tr> <tr> <td>Sugerencia investigador, paciente, esponsor</td> <td>3 (0,4)</td> <td>5 (1,3)</td> </tr> <tr> <td>Muerte</td> <td>3 (0,4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Perdida seguimiento</td> <td>21 (2,6)</td> <td>10 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>Otro AB</td> <td>3 (0,4)</td> <td>4 (1,1)</td> </tr> <tr> <td>Cultivo pretratamiento negativo</td> <td>89 (11)</td> <td>25 (6,7)</td> </tr> <tr> <td>No adherencia</td> <td>4 (0,5)</td> <td>2 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Fracaso tto</td> <td>4 (0,5)</td> <td>26 (7)</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>15 (1,9)</td> <td>9 (2,4)</td> </tr> </tbody> </table>		Dori	Levo	EA	12 (1,5)	11 (3)	Sugerencia investigador, paciente, esponsor	3 (0,4)	5 (1,3)	Muerte	3 (0,4)	0	Perdida seguimiento	21 (2,6)	10 (2,7)	Otro AB	3 (0,4)	4 (1,1)	Cultivo pretratamiento negativo	89 (11)	25 (6,7)	No adherencia	4 (0,5)	2 (0,5)	Fracaso tto	4 (0,5)	26 (7)	Otros	15 (1,9)	9 (2,4)	Variable principal Tasa de curación microbiológica (erradicación de los uropatógenos basales) en visita TOC en ME y mMITT. Variables secundarias Tasa de curación clínica en visita TOC (pacientes con mejoría clínica en visita TOC)	Curación microbiológica <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Levo</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ME</td> <td>230/280 (82,1%)</td> <td>221/ 265 (83,4%)</td> <td>-1,3% (-8; 5,5)</td> </tr> <tr> <td>mMITT</td> <td>259/327 (79,2%)</td> <td>251/ 321 (78,2%)</td> <td>1% (-5,6;7,6)</td> </tr> </tbody> </table> Curación clínica <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Levo</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CE</td> <td>272/286 (95,1%)</td> <td>240/ 266 (90,2%)</td> <td>4,9% (0,2; 9,6)</td> </tr> </tbody> </table>		Dori	Levo	RAR (IC95%)	ME	230/280 (82,1%)	221/ 265 (83,4%)	-1,3% (-8; 5,5)	mMITT	259/327 (79,2%)	251/ 321 (78,2%)	1% (-5,6;7,6)		Dori	Levo	RAR (IC95%)	CE	272/286 (95,1%)	240/ 266 (90,2%)	4,9% (0,2; 9,6)	No evaluable por no estar publicado
	Dori	Levo																																																						
EA	12 (1,5)	11 (3)																																																						
Sugerencia investigador, paciente, esponsor	3 (0,4)	5 (1,3)																																																						
Muerte	3 (0,4)	0																																																						
Perdida seguimiento	21 (2,6)	10 (2,7)																																																						
Otro AB	3 (0,4)	4 (1,1)																																																						
Cultivo pretratamiento negativo	89 (11)	25 (6,7)																																																						
No adherencia	4 (0,5)	2 (0,5)																																																						
Fracaso tto	4 (0,5)	26 (7)																																																						
Otros	15 (1,9)	9 (2,4)																																																						
	Dori	Levo	RAR (IC95%)																																																					
ME	230/280 (82,1%)	221/ 265 (83,4%)	-1,3% (-8; 5,5)																																																					
mMITT	259/327 (79,2%)	251/ 321 (78,2%)	1% (-5,6;7,6)																																																					
	Dori	Levo	RAR (IC95%)																																																					
CE	272/286 (95,1%)	240/ 266 (90,2%)	4,9% (0,2; 9,6)																																																					

AB: antibiótico; APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad; CE: población evaluable clínicamente; CIPS- Clinical pulmonary Infection score; Dori: doripenem; EA: efecto adverso; EFU (early follow up): seguimiento temprano; EOT (end of treatment): visita al finalizar el tratamiento; ITT: población por intención de tratar; ITUc: infección del tracto urinario complicada; levo: levofloxacin; LFU (Late follow-up): seguimiento tardío; ME: población evaluable microbiológicamente; Mero: meropenem; mMITT: población microbiológica modificada por intención de tratar; Pipe/ Tazo: piperacilina/ tazobactam; TOC (Test-of- cure): test de curación; RAR: reducción absoluta del riesgo; SAE: efecto adverso grave; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; UFC: unidades formadoras de colonias.

ANEXO 2.- ENSAYOS CLÍNICOS en INFECCIÓN INTRAABDOMINAL COMPLICADA (IIAc)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)																																																																																		
<p>EC DORI-07</p> <p>Lucasti et al⁴ (Clin Ther 2008)</p> <p>Período de realización: mayo 2004 a enero 2006</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical al.</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, frente a comparador activo, multicéntrico internacional</p> <p>Aleatorización 1:1</p> <p>Estudio de no inferioridad en la variable principal (límite inferior del IC95% de la diferencia debe ser > -15%).</p> <p><u>Objetivo principal:</u> Compara la seguridad y eficacia clínica del doripenem respecto a meropenem</p>	<p>DORI-07: 476 pacientes</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayores de 18 años con peritonitis localizada o generalizada secundaria a perforación apéndice, intestinal, colecistitis o absceso parenquimato (ej. Hígado o bazo). E incluyen pacientes con intervención quirúrgica durante 24h tras el inicio del estudio.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> procesos intraabdominales de etiología no infecciosa</p> <p>Estratificado por región, lugar de infección y gravedad (APACHE II ≤10 o >10)</p>	<p>- Dori 500mg/ 8h en infusión IV 1h (n =237 pacientes).</p> <p>- Grupo control: Meropenem 1g/8h en bolo (n = 239 pacientes).</p> <p>Terapia secuencial a amoxicilina/clavulánico 850mg/12h oral si posible, en ambos grupos.</p> <p>Vancomicina permitido ante <i>Enterococcus spp</i> o SARM.</p> <p>Duración tto: 5 - 14 días.</p> <p><u>DORI 07</u></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Dori</td> <td>Mero</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>235</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>cMITT</td> <td>226</td> <td>228</td> </tr> <tr> <td>CE</td> <td>188</td> <td>186</td> </tr> <tr> <td>mMITT</td> <td>195</td> <td>190</td> </tr> <tr> <td>ME</td> <td>163</td> <td>156</td> </tr> </table> <p>El 90% de los pacientes APACHE II ≤10</p>		Dori	Mero	ITT	235	236	cMITT	226	228	CE	188	186	mMITT	195	190	ME	163	156	<p>Variable principal % Curación clínica en población ME y mMITT en TOC (21- 60 días después de última dosis tratamiento)</p> <p>Variable secundaria: *% de curación clínica evaluable en visita EOT, EFU y TOC. *** curación microbiológica en TOC</p>	<p>*Curación clínica</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Mero</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DORI- 07</td> <td>140/163 (85,9%)</td> <td>133/156 (85,3%)</td> <td>0,6% (-7,7; 9)</td> </tr> <tr> <td>ME</td> <td>152/195 (77,9%)</td> <td>150/190 (78,9%)</td> <td>-1% (-9,7; 7,7)</td> </tr> <tr> <td>Datos combinados^a</td> <td>275/325 (84,6%)</td> <td>260/309 (84,1%)</td> <td>0,5% (-5,5; 6,4)</td> </tr> <tr> <td>ME</td> <td>301/350 (76,2%)</td> <td>290/375 (77,3%)</td> <td>-1,1% (-7,4; 5,1)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori (%)</th> <th>Mero (%)</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DORI- 07</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>*CE en TOC</td> <td>86,7</td> <td>86,6</td> <td>0,1 (-7,3; 7,6)</td> </tr> <tr> <td>ME en EFU</td> <td>88,4</td> <td>88,8</td> <td>-0,4 (-8; 7,2)</td> </tr> <tr> <td>CE en EFU</td> <td>88,8</td> <td>89,7</td> <td>-0,9 (-7,7; 5,9)</td> </tr> <tr> <td>**ME en TOC</td> <td>85,3</td> <td>84,6</td> <td>0,7 (-7,8; 9,1)</td> </tr> <tr> <td>Datos combinados^a</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>*CE en TOC</td> <td>85,3</td> <td>86,2</td> <td>-1 (-6,2; 4,3)</td> </tr> <tr> <td>ME en EFU</td> <td>86,6</td> <td>88,7</td> <td>-2,1 (-7,6; 3,4)</td> </tr> <tr> <td>CE en EFU</td> <td>87,5</td> <td>90</td> <td>-2,5 (-7,3; 2,3)</td> </tr> <tr> <td>**ME en TOC</td> <td>84,3</td> <td>84,5</td> <td>-0,2 (-6,1; 5,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a datos combinados: DORI-07 y DORI-08 **: Curación microbiológica. *: Curación clínica</p>		Dori	Mero	RAR (IC95%)	DORI- 07	140/163 (85,9%)	133/156 (85,3%)	0,6% (-7,7; 9)	ME	152/195 (77,9%)	150/190 (78,9%)	-1% (-9,7; 7,7)	Datos combinados ^a	275/325 (84,6%)	260/309 (84,1%)	0,5% (-5,5; 6,4)	ME	301/350 (76,2%)	290/375 (77,3%)	-1,1% (-7,4; 5,1)		Dori (%)	Mero (%)	RAR (IC95%)	DORI- 07				*CE en TOC	86,7	86,6	0,1 (-7,3; 7,6)	ME en EFU	88,4	88,8	-0,4 (-8; 7,2)	CE en EFU	88,8	89,7	-0,9 (-7,7; 5,9)	**ME en TOC	85,3	84,6	0,7 (-7,8; 9,1)	Datos combinados ^a				*CE en TOC	85,3	86,2	-1 (-6,2; 4,3)	ME en EFU	86,6	88,7	-2,1 (-7,6; 3,4)	CE en EFU	87,5	90	-2,5 (-7,3; 2,3)	**ME en TOC	84,3	84,5	-0,2 (-6,1; 5,8)	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p>
	Dori	Mero																																																																																						
ITT	235	236																																																																																						
cMITT	226	228																																																																																						
CE	188	186																																																																																						
mMITT	195	190																																																																																						
ME	163	156																																																																																						
	Dori	Mero	RAR (IC95%)																																																																																					
DORI- 07	140/163 (85,9%)	133/156 (85,3%)	0,6% (-7,7; 9)																																																																																					
ME	152/195 (77,9%)	150/190 (78,9%)	-1% (-9,7; 7,7)																																																																																					
Datos combinados ^a	275/325 (84,6%)	260/309 (84,1%)	0,5% (-5,5; 6,4)																																																																																					
ME	301/350 (76,2%)	290/375 (77,3%)	-1,1% (-7,4; 5,1)																																																																																					
	Dori (%)	Mero (%)	RAR (IC95%)																																																																																					
DORI- 07																																																																																								
*CE en TOC	86,7	86,6	0,1 (-7,3; 7,6)																																																																																					
ME en EFU	88,4	88,8	-0,4 (-8; 7,2)																																																																																					
CE en EFU	88,8	89,7	-0,9 (-7,7; 5,9)																																																																																					
**ME en TOC	85,3	84,6	0,7 (-7,8; 9,1)																																																																																					
Datos combinados ^a																																																																																								
*CE en TOC	85,3	86,2	-1 (-6,2; 4,3)																																																																																					
ME en EFU	86,6	88,7	-2,1 (-7,6; 3,4)																																																																																					
CE en EFU	87,5	90	-2,5 (-7,3; 2,3)																																																																																					
**ME en TOC	84,3	84,5	-0,2 (-6,1; 5,8)																																																																																					

AB: antibiótico; APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad; CE: población evaluable clínicamente; CIPS- Clinical pulmonary Infection score; Dori: doripenem; EFU (early follow up): seguimiento temprano; EOT (end of treatment): visita al finalizar el tratamiento; ITT: población por intención de tratar; ITUc: infección del tracto urinario complicada; levo: levofloxacino; LFU (Late follow-up): seguimiento tardío; ME: población evaluable microbiológicamente; Mero: meropenem; mMITT: población microbiológica modificada por intención de tratar; Pipe/ Tazo: piperacilina/ tazobactam; TOC (Test-of- cure): test de curación; RAR: reducción absoluta del riesgo; SAE: efecto adverso grave; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; UFC: unidades formadoras de colonias.

ANEXO 3.- ENSAYOS CLÍNICOS en NEUMONÍA NOSOCOMIAL (NN)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	VARIABLES DE MEDIDA	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)																																
<p>EC DORI-09</p> <p>Rea- Neto et al⁵ (Cur Med Res Opin 2008)</p> <p>Financiado, en parte, por Johnson & Pharmaceutic al.</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, ABIERTO, multicéntrico internacional</p> <p>Aleatorización 1:1.</p> <p><u>Objetivo principal:</u> Establecer la no inferioridad en el porcentaje de curación clínica del doripenem respecto a pipe/ tazo y comparar la seguridad en NN</p> <p>Criterio de no inferioridad en la variable principal (límite inferior del IC95% de la diferencia debe ser mayor de - 20%).</p> <p>Estratificado por región, lugar de infección y gravedad (APACHE II ≤15 o >15)</p>	<p>448 pacientes: 225 Dori/ 223 Pipe/tazo</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayores de 18 años, CPIS ≥ 5; infiltrado pulmonar confirmado radiográficamente; con signos y síntomas de NN.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> patógenos resistentes a meropenem o pipe/ tazo; ventilación mecánica > 5 días; necesidad de otros AB, enf pulmonar estructural, distress respiratorio o shock séptico, inmunosupresión, IR terminal, alteración hepática significativa, enfermedad rápidamente progresiva y/o muerte esperada, alergia a beta-lactámicos, neutropenia y/o trombopenia</p>	<p>- Dori 500mg/ 8h en infusión IV 1h (n = 225 pacientes). - Grupo control: Pipe/ tazo 4,5g/ 6h en infusión 30 min (n = 223 pacientes).</p> <p>Terapia secuencial a levofloxacin 750mg/ 24h oral si posible, en ambos grupos.</p> <p>Vancomicina permitido ante sospecha de SARM y amikacina en caso de infección por P. aeruginosa.</p> <p>Duración del tratamiento: 7 a 14 días.</p> <p>Visita TOC: 6- 20 días tras finalizar tto iv Visita LFU: seguimiento tardío, 21- 60 tras finalizar tto.</p> <p>ITT 223 221 cMITT 217 212 CE 134 119 mMITT 141 144 ME 84 83</p>	<p><u>Variable principal</u> % *Curación clínica en pacientes CE y en población cMITT en TOC</p> <p><u>Variables secundarias:</u> % de curación clínica en CE al final de la terapia iv y recaída clínica en LFU; % curación clínica en EM y mMITT en visita TOC</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Pipe/ tazo</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CE en TOC</td> <td>109/134 (81,3%)</td> <td>95/119 (79,8%)</td> <td>1,5% (-9,1; 12,1)</td> </tr> <tr> <td>cMITT en TOC</td> <td>148/213 (69,5%)</td> <td>134/209 (64,1%)</td> <td>5,4% (-4,1; 14,8)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Pipe/ tazo</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>*Curación clínica MEC</td> <td>69/84 (82,1%)</td> <td>65/83 (78,3%)</td> <td>3,8% (-9,4; 17,1)</td> </tr> <tr> <td>mMITT</td> <td>94/139 (67,6%)</td> <td>97/144 (67,4%)</td> <td>0,3% (-11,4;11,9)</td> </tr> <tr> <td>EOT en CE</td> <td>117/134 (87,3%)</td> <td>103/ 119 (86,6%)</td> <td>0,8% (-8,4; 9,9)</td> </tr> <tr> <td>*Curación microbiológica en TOC ME</td> <td>71/84 (84,5%)</td> <td>67/ 83 (80,7%)</td> <td>3,8% (-8,9; 16,5)</td> </tr> </tbody> </table>		Dori	Pipe/ tazo	RAR (IC95%)	CE en TOC	109/134 (81,3%)	95/119 (79,8%)	1,5% (-9,1; 12,1)	cMITT en TOC	148/213 (69,5%)	134/209 (64,1%)	5,4% (-4,1; 14,8)		Dori	Pipe/ tazo	RAR (IC95%)	*Curación clínica MEC	69/84 (82,1%)	65/83 (78,3%)	3,8% (-9,4; 17,1)	mMITT	94/139 (67,6%)	97/144 (67,4%)	0,3% (-11,4;11,9)	EOT en CE	117/134 (87,3%)	103/ 119 (86,6%)	0,8% (-8,4; 9,9)	*Curación microbiológica en TOC ME	71/84 (84,5%)	67/ 83 (80,7%)	3,8% (-8,9; 16,5)	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>
	Dori	Pipe/ tazo	RAR (IC95%)																																			
CE en TOC	109/134 (81,3%)	95/119 (79,8%)	1,5% (-9,1; 12,1)																																			
cMITT en TOC	148/213 (69,5%)	134/209 (64,1%)	5,4% (-4,1; 14,8)																																			
	Dori	Pipe/ tazo	RAR (IC95%)																																			
*Curación clínica MEC	69/84 (82,1%)	65/83 (78,3%)	3,8% (-9,4; 17,1)																																			
mMITT	94/139 (67,6%)	97/144 (67,4%)	0,3% (-11,4;11,9)																																			
EOT en CE	117/134 (87,3%)	103/ 119 (86,6%)	0,8% (-8,4; 9,9)																																			
*Curación microbiológica en TOC ME	71/84 (84,5%)	67/ 83 (80,7%)	3,8% (-8,9; 16,5)																																			

AB: antibiótico; APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad; CE: población evaluable clínicamente; CIPS- Clinical pulmonary infection score; Dori: doripenem; EFU (early follow up): seguimiento temprano; EOT (end of treatment): visita al finalizar el tratamiento; ITT: población por intención de tratar; ITUC: infección del tracto urinario complicada; levo: levofloxacin; LFU (Late follow-up): seguimiento tardío; ME: población evaluable microbiológicamente; Mero: meropenem; mMITT: población microbiológica modificada por intención de tratar; Pipe/ Tazo: piperacilina/ tazobactam; TOC (Test-of- cure): test de curación; RAR: reducción absoluta del riesgo; SAE: efecto adverso grave; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina; UFC: unidades formadoras de colonias.

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)																																
<p>EC DORI-10</p> <p>Chastre et al⁶ (Crit Care Med 2008)</p> <p>Período de realización: junio 2004 a octubre 2006</p> <p>Financiado, en parte, por Johnson & Johnson Pharmaceutic al.</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, ABIERTO, frente a comparador activo, multicéntrico internacional</p> <p>Aleatorización 1:1.</p> <p><u>Objetivo principal:</u> Establecer la no inferioridad en el porcentaje de curación clínica del doripenem respecto a imipenem en NN</p> <p>Criterio de no inferioridad en la variable principal (límite inferior del IC95% de la diferencia debe ser mayor de -20%).</p> <p>Estratificado por región, gravedad (APACHE II ≤15 o >15), duración de la ventilación mecánica</p>	<p>531 pacientes: 264 Dori/ 267 imipenem</p> <p>406 pacientes completan terapia iv.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayores de 18 años, NAV, CPIS ≥ 5.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> patógenos resistentes a meropenem o imipenem; necesidad de otros AB, enf pulmonar estructural, distress respiratorio o shock séptico y empleo de drotrecogin; inmunosupresión, IR terminal, alteración hepática significativa, enfermedad rápidamente progresiva y/o muerte esperada, alergia a beta-lactámicos, neutropenia y/o trombopenia</p>	<p>- DORI 500mg/ 8h en infusión IV 4h (n = 264 pacientes). - Grupo control: Imipenem 500mg/ 6h o 1000mg/ 8h en infusión 30 min o 60 min respectivamente (n = 267 pacientes); en función de cada centro.</p> <p>Vancomicina y/o amikacina permitido ante sospecha de SARM o P. aeruginosa respectivamente.</p> <p>Duración del tratamiento: 7 a 14 días.</p> <p>Visita TOC: 7-14 días tras finalizar tto iv Visita LFU: seguimiento tardío, 28-35 tras finalizar tto.</p> <p>ITT 262 263 cMITT 249 252 CE 126 122 mMITT 206 203 ME 116 110</p>	<p><u>Variable principal</u> % Curación clínica en pacientes CE y en población cMITT en TOC</p> <p><u>Variables secundarias:</u> % de curación clínica en ME y mMITT. Y % recaída clínica en LFU en EM. % curación microbiológica en ME en TOC</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Imipenem</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CE en TOC</td> <td>86/126 (68,3%)</td> <td>79/122 (64,8%)</td> <td>3,5% (-9,1; 16,1)</td> </tr> <tr> <td>cMITT</td> <td>144/244 (59%)</td> <td>144/249 (57,8%)</td> <td>1,2% (-7,9; 10,3)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dori</th> <th>Imipenem</th> <th>RAR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Curación clínica ME en TOC</td> <td>80/116 (69%)</td> <td>71/111 (64,5%)</td> <td>4,4% (-8,7; 17,6)</td> </tr> <tr> <td>mMITT</td> <td>117/202 (57,9%)</td> <td>118/201 (58,7%)</td> <td>-0,8% (-10,9; 9,3)</td> </tr> <tr> <td>EOT en CE</td> <td>101/126 (80,2%)</td> <td>100/122 (82%)</td> <td>-1,8% (-12,4; 8,7)</td> </tr> <tr> <td>Curación micro en TOC/ ME</td> <td>85/116 (73,3%)</td> <td>74/110 (67,3%)</td> <td>6 % (-6,8-; 18,8)</td> </tr> </tbody> </table>		Dori	Imipenem	RAR (IC95%)	CE en TOC	86/126 (68,3%)	79/122 (64,8%)	3,5% (-9,1; 16,1)	cMITT	144/244 (59%)	144/249 (57,8%)	1,2% (-7,9; 10,3)		Dori	Imipenem	RAR (IC95%)	Curación clínica ME en TOC	80/116 (69%)	71/111 (64,5%)	4,4% (-8,7; 17,6)	mMITT	117/202 (57,9%)	118/201 (58,7%)	-0,8% (-10,9; 9,3)	EOT en CE	101/126 (80,2%)	100/122 (82%)	-1,8% (-12,4; 8,7)	Curación micro en TOC/ ME	85/116 (73,3%)	74/110 (67,3%)	6 % (-6,8-; 18,8)	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>
	Dori	Imipenem	RAR (IC95%)																																			
CE en TOC	86/126 (68,3%)	79/122 (64,8%)	3,5% (-9,1; 16,1)																																			
cMITT	144/244 (59%)	144/249 (57,8%)	1,2% (-7,9; 10,3)																																			
	Dori	Imipenem	RAR (IC95%)																																			
Curación clínica ME en TOC	80/116 (69%)	71/111 (64,5%)	4,4% (-8,7; 17,6)																																			
mMITT	117/202 (57,9%)	118/201 (58,7%)	-0,8% (-10,9; 9,3)																																			
EOT en CE	101/126 (80,2%)	100/122 (82%)	-1,8% (-12,4; 8,7)																																			
Curación micro en TOC/ ME	85/116 (73,3%)	74/110 (67,3%)	6 % (-6,8-; 18,8)																																			

AB: antibiótico; APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad; CE: población evaluable clínicamente; CIPS- Clinical pulmonary Infection score; Dori: doripenem; EFU (early follow up): seguimiento temprano; EOT (end of treatment): visita al finalizar el tratamiento; ITT: población por intención de tratar; ITUc: infección del tracto urinario complicada; levo: levofloxacino; LFU (Late follow-up): seguimiento tardío; ME: población evaluable microbiológicamente; Mero: meropenem; mMITT: población microbiológica modificada por intención de tratar; NAV: neumonía asociada al ventilador; Pipe/Tazo: piperacilina/tazobactam; TOC (Test-of-cure): test de curación; RAR: reducción absoluta del riesgo; SAE: efecto adverso grave; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; UFC: unidades formadoras de colonias.