



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Ertapenem
<b>Indicación específica:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones intra-abdominales complicadas</li> <li>- Infecciones de piel o partes blandas complicadas incluyendo pie diabético sin osteomielitis</li> <li>- Neumonía adquirida en la comunidad</li> <li>- Infecciones de tracto urinario complicadas incluyendo pielonefritis</li> <li>- Infecciones pélvicas agudas incluyendo endometritis puerperal, aborto séptico o infecciones post cirugía ginecológica</li> <li>- Profilaxis de infecciones del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal electiva</li> </ul>
<b>Instituciones que lo solicitan:</b>	Hospital Nacional Arzobispo Loayza Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
<b>Número de casos anuales:</b>	Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 300 casos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: 300 casos

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Ertapenem
<b>Formulación propuesta para inclusión:</b>	Ertapenem 1g inyectable
<b>Verificación del Registro Sanitario:</b>	1 Registro Sanitario en proceso
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Meropenem 500mg inyectable Imipenem 500mg + cilastatina 500mg inyectable Ceftriaxona 1g inyectable Piperacilina 4g + tazobactam 500mg inyectable

### III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Infecciones intra-abdominales son comunes en la práctica clínica y comprende una amplia variedad de entidades clínicas que difieren de la fuente de infección. Las infecciones pueden involucrar cavidades peritoneales o espacios retroperitoneales o pueden presentarse con uno o más abscesos localizados o alrededor de vísceras perforadas. Una amplia variedad de bacterias patógenos son responsables de estas infecciones que incluyen bacterias aeróbicas gram-negativas, bacterias gram-positivas y bacterias anaerobias, también se pueden presentar infecciones mixtas. Las infecciones intra-abdominales complicadas como no complicadas tal vez puede ser difícil distinguir pero en general las infecciones localizada en la vísceras dentro del



peritoneo o espacio retroperitoneal están asociadas con signos sistémicos y síntomas de enfermedad<sup>1</sup>.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son algunas de las infecciones bacterianas más comunes en las mujeres. La mayoría ocurren en mujeres sanas y sexualmente activas con un tracto urinario y función renal normal. Estas infecciones usualmente se limitan a las vías urinarias inferiores, no son recurrentes y responden apropiadamente a la terapia antimicrobiana. Las infecciones urinarias complicadas son las que se producen en pacientes con problemas estructurales o médicos subyacentes<sup>2</sup>. Las infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis aguda requieren tratamiento de 10 a 14 días con un antibiótico activo frente a varios bacilos gram-negativos. Para estas infecciones, un enfoque secuencial con la terapia parenteral inicial y un curso posterior más prolongado con agente oral adecuado podría considerarse una opción como terapia estándar. Sin embargo, los ensayos clínicos de las infecciones urinarias han sido relativamente limitados. Dada la importancia de estas infecciones, son necesarios más estudios para desarrollar la forma en que deben manejarse. Además, creciente resistencia entre *E. coli* requiere reevaluación continua de la terapia empírica o más alternativas de agentes de primera línea<sup>3</sup>.

Los staphylococcus aureus resistente a la metilina (MRSA) fueron descubiertos por primera vez en 1961, y se han reportado brotes de infección desde 1970. La infección MRSA se asocia con mortalidad y morbilidad significativa. El término metilino resistente es un marcador de la resistencia a algunos antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) a muchos otros antibióticos de uso común, tales como la eritromicina, clindamicina, gentamicina, ciprofloxacino y ácido fusídico. La incidencia de la infección por MRSA después de la cirugía suele ser baja, hasta 33% en ciertos tipos de cirugía, como la cirugía de páncreas (pancreatoduodenectomía). Infecciones post-operatorias por MRSA puede presentarse en el sitio quirúrgico como infecciones en el pecho, o infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia)<sup>4</sup>.

#### IV. Tratamiento

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), también llamadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), son enzimas producidas por bacilos gram negativos fundamentalmente enterobacterias, con más frecuencia por *E. coli* y *Klebsiella* que se descubrió en Alemania en 1983 a partir de una cepa de *Klebsiella ozaenae* recibiendo el nombre de SHV-2. Las BLEE «clásicas» derivan de las betalactamasas de amplio espectro del grupo 2b (TEM-1, TEM-2, y SHV-1) de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros; poseen actividad penicilinasas y pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico. Estas betalactamasas están correlacionadas con la clasificación de Ambler. El término TEM es en referencia a Temoniera, nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una cepa *E. coli* productora de esta enzima; y SHV «sulphydril variable», que describe las propiedades bioquímicas de la enzima. Actualmente en España está adquiriendo gran importancia un nuevo tipo de BLEE, las cefotaximasas

<sup>1</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) -September 2012 -Clinical/Antimicrobial.

<sup>2</sup> Lazarus E, Casalino DD, Remer EM, Arellano RS, Bishoff JT, Coursey CA, Dighe M, Egli DF, Fulgham P, Goldfarb S, Israel GM, Leyendecker JR, Nikolaidis P, Papanicolaou N, Prasad S, Ramchandani P, Sheth S, Vikram R, Expert Panel on Urologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® recurrent lower urinary tract infection in women. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2011.

<sup>3</sup> Won D, Ran K, Hyun M, Seo J, Soo Y, et al, Comparison of Ertapenem and Ceftriaxone Therapy for Acute Pyelonephritis and Other Complicated Urinary Tract Infections in Korean Adults: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 476-483

<sup>4</sup> Gurusamy KS, Koti R, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic prophylaxis for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) related complications in surgical patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD010268. DOI: 10.1002/14651858.CD010268.pub2.



CTX-M de naturaleza plasmidica que confieren resistencia a cefotaxima, cefuroxima y cefepima, prácticamente sin incrementar las CMI (concentración mínima inhibitoria) de la ceftazidima pneumoniae. Son capaces de inactivar además de las penicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam. *E. coli* puede producir enzimas betalactamasas cromosómicas o extracromosómicas (mediadas por plásmidos). Las cepas productoras de BLEE confieren resistencia a los betalactámicos excepto a las cefamicinas y a los carbapenemicos; pero además los plásmidos que codifican las BLEE portan genes de resistencia (transposones) a otros antimicrobianos como aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol, es por lo que el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente y el tratamiento de las infecciones producidas por estas cepas tiene una mayor dificultad. Además, las cepas productoras de BLEE son más resistentes a fluoroquinolonas que las que no lo son<sup>5</sup>.

**Indicaciones y dosificación aprobada<sup>6,7</sup>**

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)		EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)	
INDICACIÓN	DOSIS	INDICACION	DOSIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones intraabdominales complicadas.</li> <li>• Infecciones de la piel y la estructura de la piel complicadas, como infecciones del pie diabético sin osteomielitis.</li> <li>• Neumonía extrahospitalaria.</li> <li>• Infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis.</li> <li>• Infecciones pélvicas agudas endometriitis posparto, aborto séptico e infecciones ginecológicas postquirúrgicas</li> </ul>	<p>Régimen de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos y pacientes pediátricos de 13 años de edad y mayores: 1g una vez al día por vía IV o IM</li> <li>• 3 meses a 12 años de edad se deben administrar 15mg/kg dos veces al día (sin exceder 1g/día por vía IV o IM</li> <li>• La Infusión IV x 14 días la intramuscular de hasta 7 días.</li> </ul> <p>Régimen de profilaxis para adultos: una dosis única de 1g 1 hora antes de la cirugía colorrectal electiva.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones intraabdominales</li> <li>• Neumonía adquirida en la comunidad</li> <li>• Infecciones ginecológicas agudas</li> <li>• Infecciones de pie diabético que afectan a la piel y tejidos blandos</li> </ul>	<p>Posología Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad): 1g administrado una vez al día por vía intravenosa</li> <li>• Lactantes y niños (de 3 meses a 12 años de edad): 15mg/kg, administrados dos veces al día (no exceder 1g/día) por vía intravenosa</li> </ul>

**Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica**

**- Infecciones complicadas intra-abdominales**

La Guía de la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas y de Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América<sup>8</sup>. Diagnóstico y manejo de infecciones complicadas intra-abdominal en adultos y niños.

<sup>5</sup> Miranda Garcia MaC. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Sanid. mil. 2013; 69 (4): 244-248; ISSN: 1887-8571

<sup>6</sup> Food and Drug Administration (FDA). Ertapenem. Ficha técnica de aprobación del producto.

<sup>7</sup> Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica de aprobación del producto.

<sup>8</sup> Solomkin J, Mazuski J, Bradley J, Rodvold, Goldstein k. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2010;50:133-64

**Table 3. Recommendations for Empiric Antimicrobial Therapy for Health Care–Associated Complicated Intra-abdominal Infection**

Organisms seen in health care–associated infection at the local institution	Regimen				
	Carbapenem <sup>a</sup>	Piperacillin-tazobactam	Ceftazidime or cefepime, each with metronidazole	Aminoglycoside	Vancomycin
<20% Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ESBL-producing Enterobacteriaceae, Acinetobacter, or other MDR GNB	Recommended	Recommended	Recommended	Not recommended	Not recommended
ESBL-producing Enterobacteriaceae	Recommended	Recommended	Not recommended	Recommended	Not recommended
<i>P. aeruginosa</i> >20% resistant to ceftazidime	Recommended	Recommended	Not recommended	Recommended	Not recommended
MRSA	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Recommended

**NOTE.** ESBL, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; GNB, gram-negative bacilli; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. "Recommended" indicates that the listed agent or class is recommended for empiric use, before culture and susceptibility data are available, at institutions that encounter these isolates from other health care–associated infections. These may be unit- or hospital-specific.

<sup>a</sup> Imipenem-cilastatin, meropenem, or doripenem

#### - Profilaxis de infecciones del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal electiva

La Guía Scottish Intercollegiate Guideline Network (SING)<sup>9</sup>, en su Guía para profilaxis antibiótica para cirugías recomienda el uso de la profilaxis con antibióticos en la cirugía colorrectal. Esta recomendación se ha establecido en base a la Revisión Sistemática de Song F. et al<sup>10</sup>. En el siguiente cuadro se muestra el valor del odds ratio (OR) para el riesgo de las infecciones de las heridas quirúrgicas y el número necesario a tratar (NNT).

#### Antibiotic prophylaxis in surgery

Operation	Recommendation	Odds Ratio	NNT	Outcome	Evidence level
<b>LOWER GASTROINTESTINAL</b>					
Appendectomy	A Antibiotic prophylaxis is highly recommended	0.33 0.43	11 103	Wound infection Intra-abdominal abscesses	1 <sup>++107</sup>
Colorectal surgery	A Antibiotic prophylaxis is highly recommended	0.24	4	Wound infection Intra-abdominal abscesses	1 <sup>++108</sup>

<sup>9</sup> SIGN 104 Antibiotic prophylaxis in surgery. A National Clinical Guideline July 2008. Updated April 2014

<sup>10</sup> Song F and glenny Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. British Journal of Surgery 1998, 85, 1232–1241



### In vitro activity of antibiotics, which may be considered for antibiotic prophylaxis (reproduced by kind permission of V Wallroth, V Weston and T Hills)<sup>217</sup>

	Gram positive										Gram negative									
											Anaerobes									
	Staphylococcus aureus MSSA	Staph aureus MRSA	Staph epidermidis	Haemolytic streptococci (Strep. A, C, G and Strep. B)	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Streptococcus pneumoniae	Clostridium perfringens	Clostridium difficile	Bacteroides fragilis	Haemophilus influenzae	Escherichia coli	Klebsiella species (and other coliforms)	ESBL positive Escherichia coli and other ESBL positive coliforms	Pseudomonas aeruginosa	Moraxella catarrhalis				
<b>Penicillins</b>																				
Benzylpenicillin	—	—	—	✓	✓	—	✓	✓	—	—	—	—	—	—	—	—				
Ampicillin/Amoxicillin	—	—	—	✓	✓	—	✓	✓	—	—	?	?	?	—	—	—				
Co-amoxiclav	✓	—	—	✓	✓	—	✓	✓	—	✓	✓	✓	?	—	—	✓				
Flucloxacillin	✓	—	?	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
<b>Cephalosporins</b>																				
Cefradine	✓	—	?	✓	—	—	✓	—	—	—	—	✓	?	—	—	—				
Cefuroxime	✓	—	?	✓	—	—	✓	—	—	—	—	✓	✓	✓	—	✓				
Ceftriaxone	✓	—	—	✓	—	—	✓	—	—	—	—	✓	✓	✓	—	✓				
Ceftazidime	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	✓	✓	✓	—	✓				
<b>Macrolides/ Lincosamides</b>																				
Erythromycin	✓	?	—	✓	—	—	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Clarithromycin	✓	?	—	✓	—	—	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Clindamycin	✓	?	?	✓	—	—	✓	—	—	✓	—	—	—	—	—	—				
<b>Aminoglycosides</b>																				
Gentamicin	✓	✓	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	✓	✓	?	✓				
<b>Diaminopyrimidines</b>																				
Trimethoprim	?	?	—	—	?	?	—	—	—	—	?	✓	✓	—	—	—				
<b>Quinolones</b>																				
Ciprofloxacin	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	✓	✓	✓	—	✓				
Levofloxacin	✓	—	—	—	—	—	✓	—	—	—	—	✓	✓	✓	—	✓				
<b>Glycopeptides</b>																				
Vancomycin IV	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Teicoplanin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
Vancomycin PO	—	—	—	—	—	—	—	—	✓	—	—	—	—	—	—	—				
<b>Nitroimidazoles</b>																				
Metronidazole	—	—	—	—	—	—	—	✓	✓	✓	—	—	—	—	—	—				
<b>Tetracyclines</b>																				
Doxycycline	✓	✓	?	?	?	?	✓	—	—	—	—	—	—	—	—	✓				

✓ in vitro activity (ie usually sensitive)  
 — inappropriate therapy or usually resistant  
 ? variable sensitivity

En la Revisión Sistemática de Song F et al<sup>11</sup>, se establecieron las siguientes conclusiones:

- La profilaxis antimicrobiana es efectiva en la prevención de la infección de heridas quirúrgicas en la cirugía colorrectal. Los resultados sugieren que los antibióticos usados frecuentemente (como cefuroxima más metronidazol y gentamicina más metronidazol) fueron adecuados en comparación con otros agentes. Sólo un limitado número de regímenes fueron comparados directamente y cada comparación fue evaluado por un número limitado de ensayos. Un 'league table' basado en una eficacia relativa no puede ser

<sup>11</sup> Song F and glenny Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. British Journal of Surgery 1998, 85, 1232–1241

sensiblemente construido. Diferentes regímenes de profilaxis antimicrobiana mostraron similar eficacia, posiblemente debido a las pequeñas diferencias entre los regímenes y/o la falta de poder estadístico en los ensayos.

- Los estudios comparativos mostraron que los siguientes regímenes fueron inadecuados: metronidazol solo, piperacilina sola, neomicina oral más eritromicina sola, gentamicina sola, doxiciclina sola, cefotaxima sola y tinidazol solo.
- El uso de un régimen de dosis múltiple puede ser innecesario para la prevención de la infección de la herida quirúrgica; regímenes de dosis única son eficaces y pueden estar asociados con menos toxicidad, pocos efectos adversos y menor riesgo de desarrollar resistencia bacteriana.
- No hay evidencia que la nueva generación de cefalosporinas sea más eficaz que las cefalosporinas de primera generación.
- Dos principios son importantes para seguir cuando se selecciona la profilaxis antimicrobiana en cirugía colorrectal:
  - Los antibióticos o combinaciones de antibióticos deben ser activos contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas; y
  - La administración de los antibióticos deben ser programados para asegurar que la concentración del antibiótico en el tejido alrededor del área de la herida sea suficientemente alta cuando ocurre la contaminación bacteriana.
- Realizar otros estudios de eficacia, puede ser de poco valor y podrían requerir un gran número de pacientes para demostrar una diferencia estadísticamente significativa. Las investigaciones futuras deberían centrarse en la comprensión de la utilidad práctica de la profilaxis antimicrobiana en cirugía colorrectal y la costo-efectividad de diferentes regímenes. Las Guías deben ser desarrolladas a nivel local para lograr un uso más costo-efectivo de la profilaxis antimicrobiana en cirugía colorrectal.

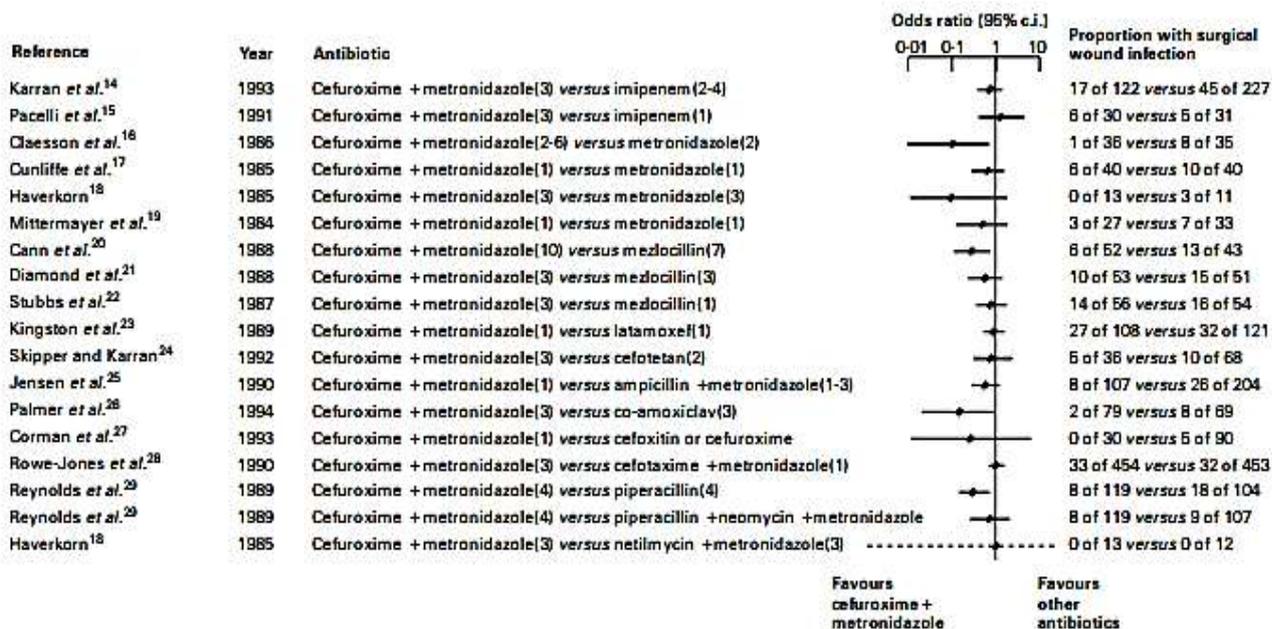


Fig. 1 Cefuroxime plus metronidazole versus other antibiotics in preventing surgical wound infection in colorectal surgery. Values in parentheses are number of doses. c.i., Confidence Interval. Dotted line indicates that the odds ratio was not estimable because of zero events in both groups



Fig. 2 Gentamicin plus metronidazole versus other antibiotics in preventing surgical wound infection in colorectal surgery. Values in parentheses are number of doses. c.i., Confidence interval

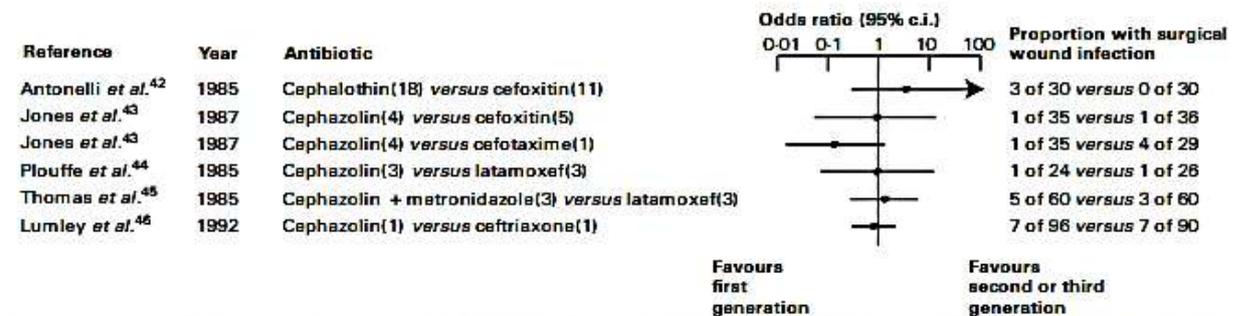


Fig. 3 Effect of first-generation versus second- or third-generation cephalosporins in preventing surgical wound infection in colorectal surgery. Values in parentheses are number of doses. c.i., Confidence interval

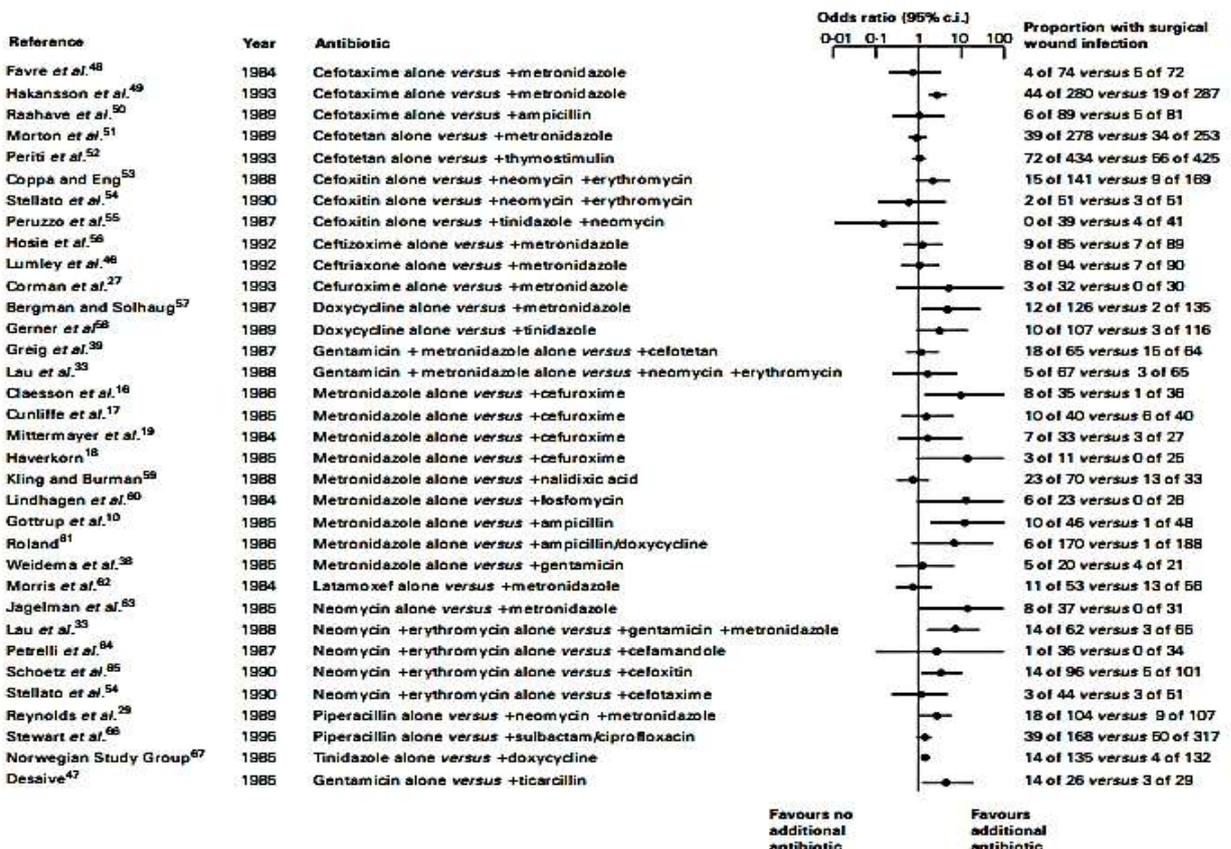


Fig. 4 Effect of combinations of antibiotics in preventing surgical wound infection in colorectal surgery. c.i., Confidence Interval

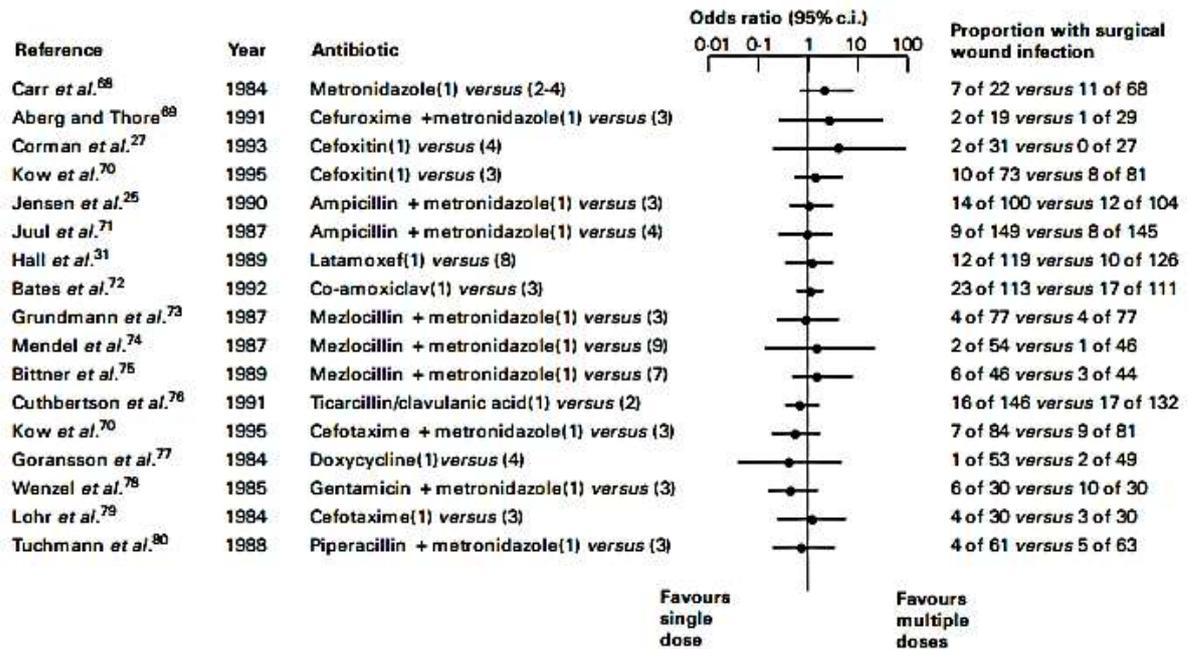


Fig. 5 Effect of single versus multiple doses of antibiotic in preventing surgical wound infection in colorectal surgery. Values in parentheses are number of doses. c.i., Confidence interval

### V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Para evaluar los estudios sobre tratamiento de infecciones intra-abdominales es necesario tener en consideración las medidas de respuesta siendo la variable principal el éxito clínico que se define como la resolución completa de los síntomas atribuibles a las infecciones intra-abdominales complicadas (clIA) y la recuperación de los signos basales en un tiempo fijado de aproximadamente 28 días luego de la randomización y la ausencia de fracaso clínico, incluyendo los siguientes tipos de eventos o complicaciones de clIA<sup>12</sup>:

- Muerte,
- Persistencia de los síntomas clínicos de clIA,
- Los procedimientos quirúrgicos no planificados o procedimientos de drenaje percutáneo,
- El inicio de la terapia con medicamentos anti-bacterianos de rescate para el tratamiento de clIA.

Estos eventos pueden ocurrir durante el tiempo fijado hasta en 28 días después de la aleatorización. Un paciente que presenta cualquiera de estos eventos antes de 28 días no se debe considerar un éxito clínico.

Se ha realizado una búsqueda de información en las base de datos de Uptodate, DynaMed, Tripdatabase, Cochrane y PubMed de estudios comparativos entre Ertapenem y las alternativas del PNUME para el tratamiento de las siguientes indicaciones:

<sup>12</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) -September 2012 -Clinical/Antimicrobial



- **Infecciones complicadas: neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infecciones del tracto urinario (ITUs) e infecciones intra-abdominales (IIAs)**

Para esta indicación se han encontrado 03 estudios, un Meta-análisis de Nan et al y dos Revisiones Sistemáticas: Edwards SJ et al y Falagas M et al, que se describen a continuación:

Nan B. et al.<sup>13</sup> realizaron un meta-análisis con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad entre ertapenem y ceftriaxona para el tratamiento de infecciones complicadas como: neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infecciones del tracto urinario (ITUs) e infecciones intra-abdominales (IIAs). Se realizaron búsquedas de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) en las bases de datos de PubMed, EMBASE y la Biblioteca Cochrane y se seleccionaron 8 ECAs. La eficacia de los tratamientos fueron evaluados mediante las siguientes variables primarias de respuesta:

- Respuestas favorables al tratamiento clínico o "curación clínica" definido por la desaparición de los signos y síntomas agudos relacionados con la infección sin necesidad de que se requiera más tratamiento antibiótico, en una población clínicamente evaluable.
- Respuestas favorables al tratamiento microbiológico definido como la erradicación de los patógenos de referencia, o como presunta erradicación en base a los resultados clínicos observados en la visita de evaluación (test-of cure, TOC) cuando no se realizaron cultivos de post-tratamiento de la población microbiológicamente evaluable.

El análisis estadístico se realizó mediante RevMan 5.0.23 (Cochrane Collaboration); y si no se presentaban heterogeneidad estadísticamente significativa ( $p > 0.10$ ) entre la ensayos incluidos, las Odds ratios (OR) y los intervalos de confianza al 95% (IC) para todas las medidas de resultado primarias y secundarias fueron calculadas por el método de Mantel-Haenszel modelo de efectos fijos (FEM). Un análisis de sensibilidad se limitó a los ensayos con un diseño doble ciego, con el objetivo de garantizar que la conclusión sea fiable. Los resultados fueron los siguientes:

- Tratamiento clínico:
  - En cinco de los ocho ECAs incluidos en el meta-análisis se evaluó el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas. Se obtuvieron resultados para las variables primarias en las que no se encontraron diferencias en cuanto al éxito clínico en pacientes tratados con ertapenem en comparación con el grupo de ceftriaxona en la población clínicamente evaluable en la visita TOC (1326 pacientes, OR: 1.13, IC 95%: 0.75 a 1.71).
  - En análisis de los subgrupos NAC, ITUs y IIAs, no hubo diferencias significativas en el éxito del tratamiento entre los pacientes clínicamente evaluables tratados con ertapenem y los tratados con ceftriaxona con o sin metronidazol en la visita TOC (NAC tres ECA con 694 pacientes, OR: 1.02, IC 95%: 0.58 a 1.80; ITUs un ECA con 29 pacientes, OR: 0.19, IC 95%: 0.01 a 3.99; IIAs dos ECA con 603 pacientes, OR: 1.46 IC 95%: 0.77 a 2.78).
  - En el análisis de sensibilidad limitado a ECAs doble ciego, el éxito del tratamiento clínico no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento en

<sup>13</sup> Bai Nan, Sun Chunguang, Wang Jin, Cai Yun, Liang Beibei, Zhang Lei, Liu Youning and Wang Rui. Meta analysis Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of complicated infections: a meta-analysis of randomized controlled trials Chin Med J 2014;127 (6): 1118-1125



comparación en la población clínicamente evaluable en la visita TOC (cuatro ECA, 918 pacientes, OR: 1.15, IC 95%: 0.74 a 1.81).

- Tratamiento microbiológico:
  - Seis ECA incluidos en el meta-análisis reportaron datos de la evaluación microbiológica del tratamiento. No hubo diferencias entre el grupo de ertapenem y ceftriaxona con o sin metronidazol (1267 pacientes OR: 0.97, IC 95%: 0.64 a 1.47).
  - En el análisis de subgrupos incluyendo NAC, cITU y cIIA, no se encontraron diferencias en relación con el éxito del tratamiento microbiológico entre los grupos comparados (subgrupo NAC: dos ECA 358 pacientes OR: 0.79 IC 95%: 0.34-1.83, cITU 480 pacientes OR: 0.93, IC 95%: 0.50–1.73; cIIA dos ECAs, 429 pacientes, OR: 1.23, IC 95%: 0.57–2.65).
- Los datos sobre respuestas favorables al tratamiento de los pacientes infectados con bacterias gram-negativas y/o gram-positivas se reportaron en seis ECA, no se encontraron diferencias entre ertapenem y ceftriaxona aunque las respuestas favorables al tratamiento de las bacterias gram-negativas en el grupo de ertapenem fue numéricamente mayor que en el grupo de ceftriaxona (seis ECA, OR: 1.19, IC 95%: 0.80 a 1.77).
- En el análisis de sensibilidad limitado a ECAs doble ciego, no se encontraron diferencias en las respuestas favorables al tratamiento microbiológico entre los grupos de tratamiento en comparación con la población microbiológicamente evaluable en la visita TOC (cinco ECA, 1035 pacientes, OR: 0.94, IC 95%: 0.59 - 1.50).

Las principales características de los estudios incluidos en el meta-análisis se muestran a continuación en la siguiente tabla:

Table 1. Main characteristics of the randomized controlled trials included in the meta-analysis

Study	Study design	Population	Drug regimen		Enrolled patients	Intention to treat	Jadad score
			Ertapenem	Ceftriaxone			
Adriano 2009 <sup>25</sup>	DB, RCT	Children aged $\geq 3$ months and $< 18$ years with cUTI, SSTI or CAP requiring initial parenteral antibiotic therapy	Children aged 13–17 years: i.v. 1 g qd, Children aged 3 months to 12 years: i.v. 30 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (maximum of 1 g) bid.	Children aged 13–17 years: i.v. 50 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (maximum 2 g) qd, Children aged 3 months to 12 years: i.v. 50 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> bid.	404	303 vs. 100	4
Fernando 2002 <sup>24</sup>	DB, RCT, MC	Patients $\geq 18$ years diagnosed with a cUTI caused by pathogens susceptible to the study drugs requiring initial parenteral antibiotic therapy	i.v. 1 g qd, followed by p.o. ciprofloxacin 500 mg q12h	i.v. 1 g qd, followed by p.o. ciprofloxacin 500 mg q12h	258	175 vs. 83	4
Guillermo 2002 <sup>25</sup>	DB, RCT, MC	Patients aged $\geq 18$ years who had CAP diagnosed and who required parenteral antibiotic therapy	i.v. 1g qd, followed by p.o. amoxicillin-clavulanate 1 g bid	i.v. 1 g qd, followed by p.o. amoxicillin-clavulanate 1 g bid	502	242 vs. 256	4
Tomera 2002 <sup>26</sup>	DB, RCT, MC	Patients $\geq 18$ years diagnosed with a cUTI caused by pathogens susceptible to the study drugs requiring initial parenteral antibiotic therapy	i.v. 1 g qd, followed by p.o. ciprofloxacin 500 mg q12h	i.v. 1 g qd, followed by p.o. ciprofloxacin 500 mg q12h	592	293 vs. 289	5
Nobert 2002 <sup>27</sup>	DB, RCT, MC	Patients aged $\geq 18$ years who had clinical and radiographic evidence of CAP and who required parenteral antibiotic therapy	i.v. or i.m. 1 g qd, by p.o. amoxicillin-clavulanate	i.v. or i.m. 1 g qd, by p.o. amoxicillin-clavulanate	364	236 vs. 123	5
Pedro 2002 <sup>28</sup>	DB, RCT, MC	Patients $\geq 18$ years with a diagnosis of LRTI, skin infection, or UTI if the required at least 2, but no more than 7, daily doses of IM antimicrobial therapy and if the causal pathogen was susceptible to the study drugs.	i.m. 1 g qd, by p.o. amoxicillin-clavulanate	i.m. 1 g qd, by p.o. amoxicillin-clavulanate	117	87 vs. 30	5
Narcisco 2005 <sup>29</sup>	Open-labeled, RCT	Hospitalized patients $\geq 18$ years with clinical evidence of an intra-abdominal infection requiring open or laparoscopic surgical intervention if the infection extended beyond the wall of a hollow organ.	i.v. or i.m. 1 g qd	i.v. or i.m. 2 g/day qd or bid plus metronidazole 30 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> in 2-4 daily doses	450	225 vs. 225	3
Yellin 2002 <sup>30</sup>	DB, RCT, MC	Hospitalized patients 18–75 years with clinical and/or radiographical evidence of an intraabdominal infection requiring surgical intervention if the infection extended beyond the wall of a hollow organ and if the causal pathogen was susceptible to the study drugs	i.v. 1 g or 1.5 g qd	i.v. 2 g qd, plus i.v. metronidazole 500 mg q8h	220	104 vs. 108	4

DB: double blind; MC: Multi-center.



En el siguiente gráfico se muestran los resultados obtenidos en el meta-análisis con respecto a la respuesta clínica:

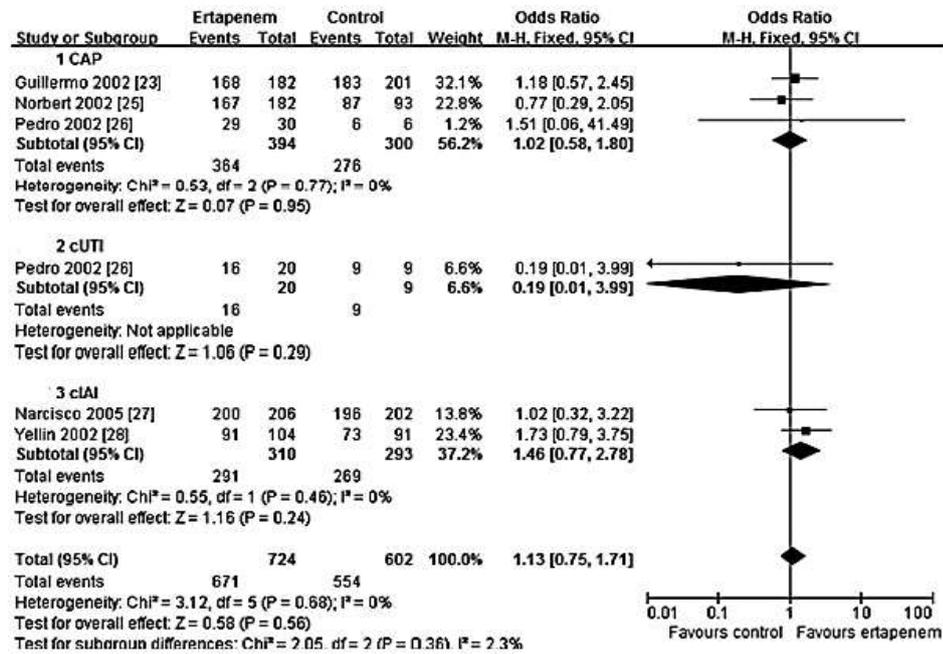
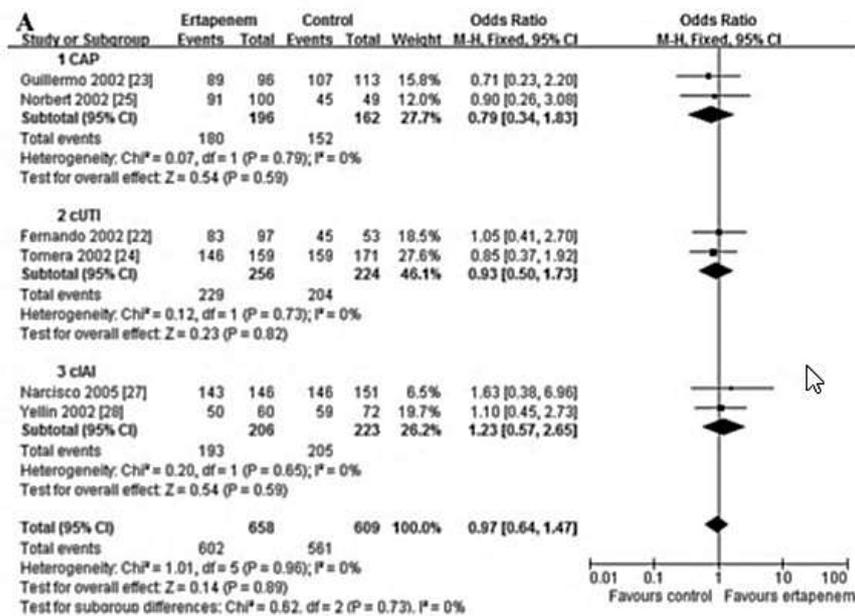
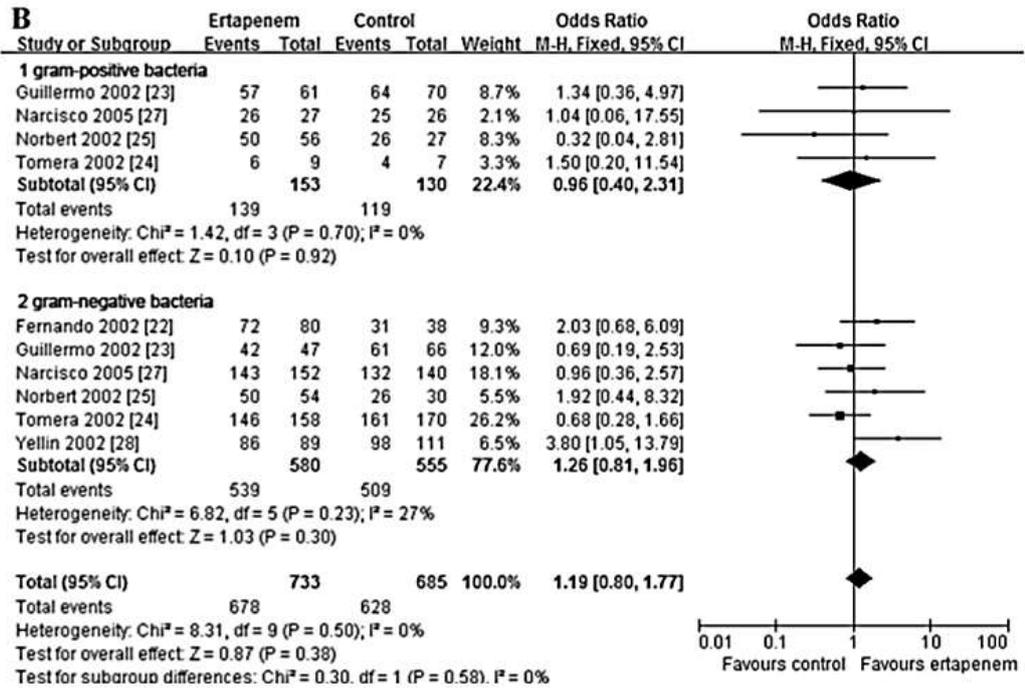


Figure 2. Clinical treatment success in clinically evaluable population at TOC visit. Data on CAP and cIAI were extracted respectively in Pedro 2002. Results of patients treated with ertapenem 1 g and 1.5 g were combined in Yellin 2002.

En los siguiente gráficos se muestran los resultados obtenidos en el meta-análisis de Nan B et al con respecto a la respuesta Microbiologica. En la figura A se refiera a las respuestas entre los subgrupos (NAC (CAP),cUTI, CIIA,) y la Figura B a los subgrupos de pacientes infectados con gram-negativos o gram-positivos.



A: Results of patients treated with ertapenem 1 g and 1.5 g were combined in Yellin 2002.



**B:** Bacteria eradication in microbiologically evaluable population at TOC visit. Only result of the predominate pathogen, *E. coli*, was reported in Fernando 2002. Only results of *E. coli* and *Bacteroides fragilis* were reported, and results of patients treated with ertapenem 1 g and 1.5 g were combined in Yellin 2002.

En la base de datos del Centro de Revisiones y Difusión de Universidad de York<sup>14</sup> se encontró una evaluación de una Revisión Sistemática realizada por *Edwards SJ et al.*<sup>15</sup>. El objetivo de esta Revisión fue comparar carbapenems, cefalosporinas de cuarta generación (C4G) y penicilinas antipseudomonas (PAP) en el tratamiento de infecciones graves y neutropenia febril. Se eligieron Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) de pacientes adultos con infección del tracto respiratorio inferior grave, infección intra-abdominal, infección de piel y estructuras blandas, infección del tracto urinario o sepsis tratados con C4G, PAP o carbapenems en una dosis diaria adecuada (basado en revisiones clínicas, Guías y licencia de comercialización), siempre y cuando hayan recibido tratamiento adicional por igual en los dos grupos de estudio. Los estudios incluidos evaluaron a los pacientes que solo tenían infección grave o pacientes inmunocomprometidos (neutropenia febril) con infección grave. Los carbapenems evaluados fueron imipenem (dosis diaria de 2g o 3g), ertapenem (dosis diaria de 1g) o meropenem (dosis diaria de 3g). La C4G que se evaluó fue cefepima (dosis diaria de 6g) y la PAP fue piperacilina (dosis diaria de 12g). Se incluyeron doce ECA en la revisión (n=3607). Los resultados de la revisión fueron los siguientes:

- Tratamiento de pacientes solo con infecciones graves
  - Sólo se incluyó un ensayo de carbapenem en comparación con C4G. No hubo diferencias significativas entre los carbapenems y C4G para cualquiera de los resultados evaluados.

<sup>14</sup> Centre for Reviews and Dissemination. Carbapenems versus other beta-lactams in treating severe infections in intensive care: a systematic review of randomised controlled trials. Database of abstracts of reviews of effects (DARE) University of York. 2014.

<sup>15</sup> Edwards S J, Clarke M J, Wordsworth S, Emmas C E. Carbapenems versus other beta-lactams in treating severe infections in intensive care: a systematic review of randomised controlled trials. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008; 27(7): 531-543



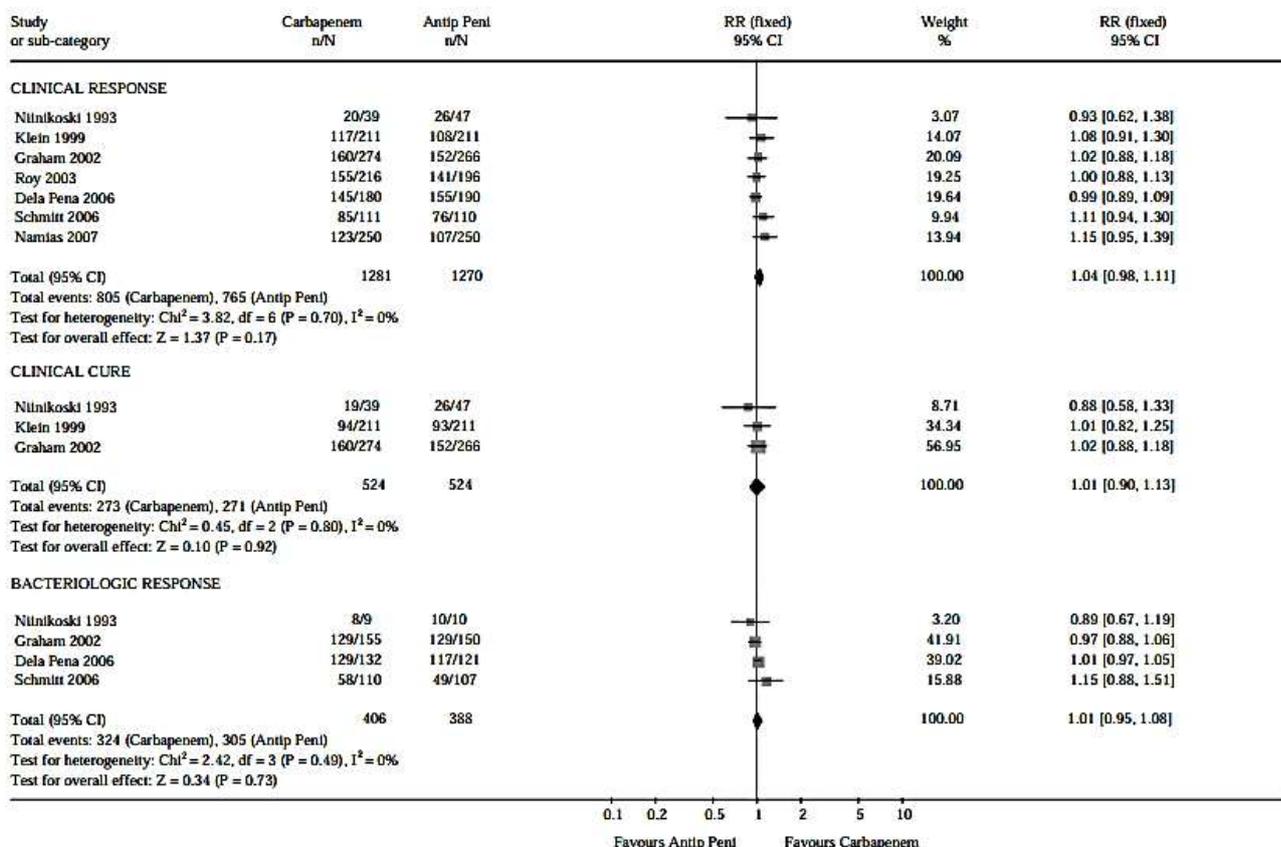
**Table 3** Meta-analysis of fourth-generation cephalosporins (4GC; cefepime) and carbapenems (imipenem) in the treatment of severe infections (single trial)

Outcome	Total events/patients		Relative risk (95% confidence intervals)
	Carbapenem	4GC	
<b>Positive outcomes*</b>			
- Clinical response	78/142	78/139	0.98 (0.79 to 1.21)
- Clinical cure	43/142	42/139	1.00 (0.70 to 1.43)
- Bacteriologic response	38/71	47/77	0.88 (0.66 to 1.16)
<b>Negative outcomes†</b>			
- All-cause mortality	60/142	59/139	1.00 (0.76 to 1.31)
- Serious AEs			
- Overall	63/142	72/139	0.86 (0.67 to 1.09)
- Leading to withdrawal	1/142	2/139	0.49 (0.04 to 5.34)
- GI-related	10/142	8/139	1.22 (0.50 to 3.01)

\*A relative risk >1.00 signifies a benefit in favour of carbapenems

†A relative risk >1.00 signifies a benefit in favour of 4GC

- Siete ensayos compararon carbapenems con PAP. No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica, la curación clínica, la respuesta bacteriológica. No se observó evidencia de heterogeneidad estadística significativa y evidencia clara de sesgo de publicación.



**Fig. 2** Meta-analyses of antipseudomonal penicillins (APP; piperacillin) and carbapenems (ertapenem or imipenem) in the treatment of severe infections (positive outcomes)

- Tratamiento de pacientes con infecciones graves y neutropenia febril
  - Dos ensayos compararon carbapenems con C4G. No hubo diferencias significativas entre los carbapenems y C4G para los resultados evaluados.



La heterogeneidad estadística fue significativa para los resultados de respuesta clínica y respuesta bacteriológica.

**Table 5** Meta-analysis of fourth-generation cephalosporins (4GC; cefepime) and carbapenems (imipenem) in the treatment of febrile neutropenia (two trials)

Outcome	Total events/patients		Relative risk (95% confidence intervals)
	Carbapenem	4GC	
<b>Positive outcomes*</b>			
- Clinical response	136/226	137/232	1.02 (0.88 to 1.18)
- Clinical response [ $\leq 72$ h]	113/226	110/232	1.05 (0.87 to 1.27)
- Bacteriologic response	74/120	63/115	1.14 (0.92 to 1.41)
<b>Negative outcomes†</b>			
- All-cause mortality‡	21/102	16/105	1.35 (0.75 to 2.44)
- Serious AEs			
- Overall	45/226	36/232	1.28 (0.87 to 1.90)
- Leading to withdrawal‡	1/102	1/105	1.03 (0.07 to 16.24)
- GI-related	30/226	25/232	1.23 (0.76 to 2.01)

\*A relative risk >1.00 signifies a benefit in favour of carbapenems

†A relative risk >1.00 signifies a benefit in favour of 4GC

‡Cherif et al. 2004 [43]

- o Dos ensayos compararon carbapenems con PAP. No hubo diferencias significativas en la respuesta clínica, mortalidad por todas las causas y los efectos adversos graves en general. Pero hubo una mejora significativa en la respuesta clínica (dentro de las 72 horas) (RR: 1.37, IC 95%: 1.09 – 1.74; dos ECA) y de respuesta bacteriológica (RR: 1.73, IC 95%: 1.03 – 2.89; un ECA) con carbapenems en comparación con PAP. No hubo evidencia de heterogeneidad estadística significativa.

**Table 6** Meta-analysis of APP (piperacillin) and carbapenems (meropenem) in the treatment of febrile neutropenia (two trials)

Outcome	Total events/patients		Relative risk (95% confidence intervals)
	Carbapenem	APP	
<b>Positive outcomes*</b>			
- Clinical response	141/160	136/157	1.02 (0.94 to 1.11)
- Clinical response [ $\leq 72$ h]	80/160	58/157	1.37 (1.09 to 1.74)
- Bacteriologic response‡	22/40	14/44	1.73 (1.03 to 2.89)
<b>Negative outcomes†</b>			
- All-cause mortality‡	2/118	3/118	0.67 (0.11 to 3.92)
- Serious AEs			
- Overall‡	6/118	11/118	0.55 (0.21 to 1.43)
- Leading to withdrawal	–	–	–
- GI-related	–	–	–

\*A relative risk >1.00 signifies a benefit in favour of carbapenems

†A relative risk >1.00 signifies a benefit in favour of APP

‡Reich et al. 2005 [52]

–No data

En la Base de Datos de DynaMed<sup>16</sup> se sostiene que ertapenem puede ser tan seguro y eficaz como otros antibióticos para infecciones complicadas intra-abdominales, esta afirmación se sustenta en la revisión sistemática realizada por Falagas M et al, con poblaciones heterogéneas de pacientes. Esta revisión

<sup>16</sup> DynaMed Ertapemen. Updated 2013

sistemática incluyó 7 ensayos aleatorios que evaluaron ertapenem frente a otros regímenes de antibióticos con 2509 pacientes con infecciones intra-abdominales niños, adultos y los pacientes con y sin antibióticos MRSA u otros comparadores:

- piperacilina-tazobactam en 4 ensayos
- ceftriaxona y metronidazol en 2 ensayos
- ticarcilina/ácido clavulánico en 1 ensayo

No se encontraron ninguna diferencia en el éxito clínico en el meta-análisis de 5 ensayos con 2002 pacientes (odds ratio: 1.11, IC 95%: 0.89 a 1.39).

La Revisión Sistemática<sup>17</sup> de Falagas M. et al. incluyó un análisis adicional en un grupo más amplio de pacientes aparte de los pacientes adultos cIIA, pacientes pediátricos cIIA, pacientes adultos con infecciones pélvicas agudas (IPA) o pacientes adultos y pediátricos ambos con IPA. Los datos extraídos de esta revisión se muestran en la siguiente tabla:

Table 2. Data of the included trials regarding the primary and secondary outcomes of the meta-analysis

Author	Clinical success, n/N (%)		Microbiological success, n/N (%)*		Mortality, n/N (%)	
	Ertapenem	Comparator regimens	Ertapenem	Comparator regimens	Ertapenem	Comparator regimens
Namias et al.	119/189 (63)‡	114/187 (61)‡	101/123 (82)	88/107 (82)	9/247 (4)	12/247 (5)
Yellin et al.	cIIAs 43/50 (86)‡, APIs 25/25 (100)‡	cIIAs 11/15 (73)‡, APIs 8/8 (100)‡	NR	NR	0/81 (0)	0/24 (0)
Dela Pena et al.	145/178 (82)‡	155/183 (85)‡	108/115 (94)	107/109 (98)	5/180 (3)	9/190 (5)
Navarro et al.	206/221 (93)‡	202/217 (93)‡	143/146 (98)	146/151 (97)	4/225 (2)	2/225 (1)
Roy et al.	181/211 (86)‡	168/191 (88)‡	120/128 (94)	121/129 (94)	NR	NR
Solomkin et al.	247/311 (79)¶	232/304 (76)¶	176/203 (87)	157/193 (81)	20/323 (6)	11/310 (4)
Yellin et al.	50/56 (89)¶ 41/48 (85)¶	45/54 (83)¶ 41/54 (76)¶	28/31 (90) 26/29 (90)	35/41 (85) 27/31 (87)	0/56 (0) 1/48 (2)	0/108 (0)

\* Microbiological success represents eradication or presumed eradication.

† Adverse events or withdrawals because of adverse events are drug related.

‡ Clinical success represents cure or improvement.

§ Serious clinical drug-related adverse events.

¶ Clinical success represents cure.

Con respecto a la mortalidad no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes adultos con cIIA tratados con ertapenem o los comparadores (5 ECAs, 2159 pacientes, OR: 1.14. IC 95% 0.72-1.83). En el análisis adicional incluyendo pacientes pediátricos con cIIA no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre ertapenem y los comparadores (6 ECAs, 2224 pacientes, OR: 1.13 IC 95% 0.72-1.83). En el análisis de sensibilidad limitados a los ECAs doble ciego

<sup>17</sup> Falagas ME, Peppas G, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Matthaiou DK. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 May;27(10):919-31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03642.x. Epub 2008 Feb 9.

no se encontraron diferencias significativas entre los brazos de tratamientos comparados (3 ECAs, 1339 pacientes, OR: 1.28, IC 95%: 0.74-2.23). Los datos referentes a la etiología de las muertes observadas fueron escasos.

Los resultados de los 5 estudios que compararon ertapenem vs otros tratamientos en pacientes exclusivamente CIA se muestran en el siguiente gráfico:

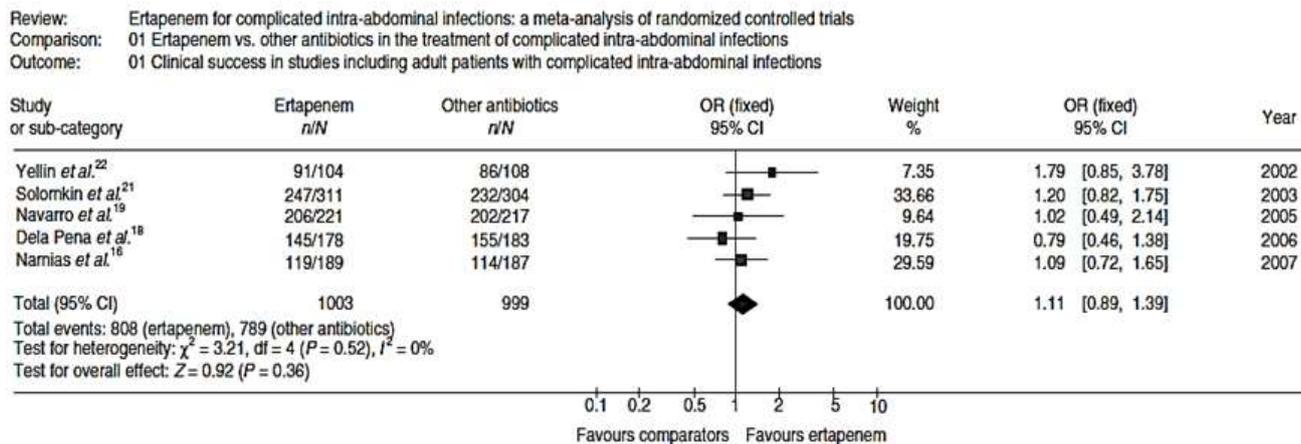


Figure 2. Meta-analysis of clinical success of ertapenem vs. comparator agents for the treatment of adult patients with complicated intra-abdominal infections. Vertical line: 'no difference' line between compared treatments; horizontal lines: 95% confidence interval; squares: point-estimates; size of squares: weight of each trial in the meta-analysis; diamond shape: pooled odds ratio plus 95% confidence interval.

#### - Profilaxis de infecciones del sitio quirúrgico después de una cirugía colorrectal electiva

Para esta indicación se han encontrado una revisión sistemática de Cochrane y una revisión realizada por Dynamed. En ambas revisiones se incluyó el estudio de Itani *et al* que compara ertapenem vs cefotetan.

La revisión de Cochrane<sup>18</sup> se realizó para establecer la efectividad de la profilaxis antibiótica para prevenir la infección de la herida quirúrgica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, específicamente para determinar:

- Si la profilaxis con antimicrobianos reduce el riesgo de infección de la herida quirúrgica,
- El espectro objetivo de bacterias (bacterias aerobias o anaerobias, o ambos),
- El mejor momento y la duración de la administración de antibióticos,
- La ruta más eficaz de la administración de antibióticos (intravenosa, oral o ambos),
- Si cualquier antibiótico es claramente más eficaz que el tratamiento estándar actualmente recomendado en las guías publicadas,
- Si los antibióticos deben administrarse antes o después de la cirugía.

La conclusión de la revisión fue la siguiente:

- Esta revisión ha encontrado pruebas de alta calidad que los antibióticos que cubren las bacterias aerobias y anaerobias administrados por vía oral o intravenosa (o ambos) antes de la cirugía colorrectal electiva reducen el riesgo de infección de la herida quirúrgica. Nuestra revisión muestra que los antibióticos suministrados en este marco pueden reducir el riesgo de infección de la herida

<sup>18</sup> Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD001181. DOI: 10.1002/14651858.CD001181.pub4.



quirúrgica postoperatoria hasta en un 75%. No se sabe si los antibióticos orales mantienen estos efectos cuando el colon no está vacío. Este aspecto de la dosificación de antibióticos no ha sido evaluado. Se requiere más investigación para establecer el momento óptimo y la duración de la dosificación y la frecuencia de los efectos adversos a largo plazo tales como colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

En esta revisión se establece que no ha aparecido un nuevo antibiótico que garantice una futura investigación, ertapenem ha proporcionado beneficio pero en un estudio débil (Itani 2006).

En la base de datos de Dynamed<sup>19</sup> se sostiene lo siguiente: Ertapenem parece más eficaz que cefotetan para reducir el riesgo de infección del sitio quirúrgico en cirugía colorrectal electiva, esta afirmación está basada en un Estudio Aleatorio (Itani K et al)<sup>20</sup> y sin verdadero análisis por intención a tratar. Para este estudio se aleatorizaron 1002 pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva para recibir ertapenem 1g vs cefotetan 2g IV durante 30 minutos dentro de los 60 minutos antes de la incisión quirúrgica. Los resultados fueron los siguientes:

- 901 pacientes que fueron analizados por intención de tratar modificada recibieron preparación intestinal normal y la dosis completa del fármaco de estudio.
- 672 pacientes fueron analizados por protocolo comparando ertapenem frente a cefotetan en análisis modificado de intención de tratar.
- La infección del sitio quirúrgico se presentó en el 17.1% frente a 26.2% (NNT: 11, IC 95%: 7-27).
- Infección incisional superficial en el 12.3% frente a 17.9% (NNT: 18; IC 95%: 10-111)
- Infección profunda incisión en el 3.3% frente a 5.1% (no significativo).
- Infección de órgano o espacio en el 1.5% frente al 3.2% (no significativo).
- Dehiscencia de la anastomosis en el 2.9% frente al 4% (no significativo).
- No hay diferencias significativas en los eventos adversos.

El comentario de DynaMed sobre el estudio de Itani k et al es el siguiente:

Ertapenem es un antibiótico de amplio espectro; aunque puede haber reducción potencial de la infección del sitio quirúrgico en comparación con cefotetan, este estudio está limitado por la falta de ajuste de la dosis en los pacientes obesos que constituyeron > 25% de los participantes en el estudio, así como un gran porcentaje de los pacientes que recibieron "el uso de antibióticos no explicado" en el seguimiento; dadas las limitaciones y las crecientes tasas actuales de resistencia a los antimicrobianos, el uso rutinario de ertapenem no puede ser apoyado.

En el estudio de Itani k et al en la que se basó la revisión realizada por DynaMed los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas:

<sup>19</sup> DynaMed Ertapemen. Updated 2013

<sup>20</sup> Itani K, Wilson S, Awad S, Jensen E, Finn T, and et al. Ertapenem versus Cefotetan Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. N Engl J Med 355;25. December 21, 2006



**Table 2. Adjusted Proportion of Patients with Failed Prophylaxis of Infection 4 Weeks after Surgery, According to Reason for Failure.\***

Reason for Failure	Patients in Per-Protocol Analysis			Patients in Modified Intention-to-Treat Analysis		
	Ertapenem (N=338)	Cefotetan (N=334)	Absolute Difference	Ertapenem (N=451)	Cefotetan (N=450)	Absolute Difference
	no. (%)	no. (%)	% (95% CI)	no. (%)	no. (%)	% (95% CI)
Any failure	95 (28.0)	143 (42.8)	-14.8 (-21.9 to -7.5)	182 (40.2)	229 (50.9)	-10.7 (-17.1 to -4.2)
Surgical-site infection†	62 (18.1)	104 (31.1)	-13.0 (-19.5 to -6.5)	78 (17.1)	118 (26.2)	-9.1 (-14.4 to -3.7)
Superficial incisional infection	45 (13.1)	75 (22.4)	-9.3 (-15.0 to -3.5)	56 (12.3)	81 (17.9)	-5.6 (-10.3 to -0.9)
Deep incisional infection	13 (3.7)	17 (5.1)	-1.4 (-4.7 to 1.9)	15 (3.3)	23 (5.1)	-1.8 (-4.6 to 0.8)
Organ-space infection	4 (1.2)	12 (3.7)	-2.5 (-5.2 to -0.2)	7 (1.5)	14 (3.2)	-1.7 (-3.9 to 0.4)
Unexplained use of anti-biotics	23 (6.9)	25 (7.5)	-0.6 (-4.6 to 3.4)	45 (10.0)	42 (9.4)	0.6 (-3.3 to 4.6)
Anastomotic leakage	10 (3.0)	14 (4.2)	-1.2 (-4.2 to 1.8)	13 (2.9)	18 (4.0)	-1.1 (-3.6 to 1.4)
Missed follow-up assessment‡	—	—	—	19 (4.2)	24 (5.4)	-1.2 (-4.2 to 1.6)
Concomitant use of anti-biotics for distant-site infection‡‡	—	—	—	27 (6.0)	27 (6.0)	0 (-3.2 to 3.2)

\* The absolute difference is for the ertapenem group as compared with the cefotetan group. All percentages and 95% CIs were computed from a statistical model adjusting for surgical procedure; therefore, the percentages may not equal the number of patients whose treatment failed divided by the total number of patients in each treatment group. Dashes denote not applicable.

† Patients in the per-protocol analysis who missed a follow-up assessment or had concomitant use of antibiotics for a distant-site infection were excluded from the analysis.

‡ In the modified intention-to-treat analysis, the protocol deemed that prophylaxis had failed in patients who had concomitant use of antibiotics for a distant-site infection, even though these patients had no signs or symptoms of infection at the operative site. Distant-site infections included pneumonia (in 13 patients in the ertapenem group and 23 in the cefotetan group), urinary tract infection (20 in the ertapenem group and 29 in the cefotetan group), and other infections (19 in the ertapenem group and 12 in the cefotetan group). Examples of other distant-site infections included *Clostridium difficile* infection, respiratory tract infection, and bloodstream infection. Patients with multiple distant-site infections were counted only once in this category.

**Table 3. In Vitro Susceptibility of Documented Pathogens in the Two Treatment Groups.\***

Pathogen	Total No. of Isolates	Ertapenem		Cefotetan	
		Isolates Tested for Resistance	Resistant Isolates	Isolates Tested for Resistance	Resistant Isolates
		no.	no. (%)	no.	no. (%)
<b>Patients receiving ertapenem</b>					
Gram-positive aerobic cocci	42	24	14 (58.3)	24	18 (75.0)
Gram-positive aerobic bacilli	3	0	0	0	0
Gram-negative aerobic bacilli	17	11	1 (9.1)	11	2 (18.2)
Gram-positive anaerobic bacteria	25	24	0	24	5 (20.8)
Gram-negative anaerobic bacteria	36	33	0	33	17 (51.5)
Other unspecified bacteria	1	0	0	0	0
Total	124	92	15 (16.3)	92	42 (45.7)
<b>Patients receiving cefotetan</b>					
Gram-positive aerobic cocci	51	24	14 (58.3)	24	19 (79.2)
Gram-positive aerobic bacilli	0	0	0	0	0
Gram-negative aerobic bacilli	23	10	1 (10.0)	15	8 (53.3)
Gram-positive anaerobic bacteria	30	29	0	29	19 (65.5)
Gram-negative anaerobic bacteria	44	37	1 (2.7)	37	24 (64.9)
Other unspecified bacteria	3	0	0	0	0
Total	151	100	16 (16.0)	105	70 (66.7)

\* Patients with infections caused by these pathogens had superficial and deep surgical-site infections, organ-space infections, and anastomotic leakage. Pathogens that occurred in more than 1% of patients in either treatment group included the following: gram-positive aerobic cocci — enterococcus species, *Staphylococcus aureus*, staphylococcus species (coagulase negative), and streptococcus species; gram-positive aerobic bacilli — bacillus species; gram-negative aerobic bacilli — *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, and *Pseudomonas aeruginosa*; gram-positive anaerobic bacteria — peptostreptococcus species, clostridium species, eubacterium species, *Lactobacillus plantarum*, and *Propionibacterium acnes*; gram-negative anaerobic bacteria — porphyromonas species, bacteroides species, and fusobacterium species; and other unspecified bacteria — gram-negative bacillus (not otherwise specified).



- **Infecciones pélvicas agudas incluyendo endometritis puerperal, aborto séptico o infecciones post cirugía ginecológica**

Para esta indicación se encontró el siguiente estudio:

Roy S. et al,<sup>21</sup> realizaron un estudio doble ciego, randomizado, multicéntrico prospectivo para comparar el tratamiento con ertapenem vs el tratamiento con piperacilina-tazobactam en pacientes con infecciones pélvicas agudas (IPA). El estudio enroló 412 mujeres que fueron asignadas a uno de los dos grupos: pacientes con infección obstétrica/postparto o pacientes con infección ginecológicas/post-cirugía, luego fueron randomizadas para recibir ertapenem 1g una vez al día o piperacilina-tazobactam 3.375g cada 6 horas ambas administradas por vía endovenosa. Los resultados fueron los siguientes:

- 163 pacientes en el grupo ertapenem y 153 pacientes en el grupo piperacilina-tazobactam fueron clínicamente evaluables.
- La duración media del tratamiento fue de 4.0 días en ambos grupos de tratamiento.
- El patógeno individual más común fue Escherichia coli.
- Para la respuesta primaria de eficacia a las 2-4 semanas después de la terapia, el 93.9% de los pacientes que recibieron ertapenem y el 91.5% de los que recibieron piperacilina-tazobactam se curaron (IC 95%: -4% a 8.8% para la diferencia, ajustada por estratos), lo que indica que las tasas de curación para ambos grupos de tratamiento fueron equivalentes. Las tasas de curación para ambos grupos de tratamiento también fueron similares cuando se compara por estrato y gravedad de la infección.
- La frecuencia y la gravedad de los eventos adversos relacionados con el fármaco fueron generalmente similares en ambos grupos.

Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

**Table 2** Cure rates in clinically evaluable patients, by stratum or subgroup

Stratum/subgroup	Ertapenem		Piperacillin-tazobactam	
	n/m	% response (95% CI)	n/m	% response (95% CI)
<b>At DCIV</b>				
<b>Stratum</b>				
Obstetric/postpartum infection	130/137	94.9 (91.2, 98.6)	122/132	92.4 (87.9, 97.0)
Gynecological/postoperative infection	25/26	96.2 (88.6, 100)	19/21	90.5 (77.6, 100)
Overall	155/163	95.1 (91.8, 98.4)	141/153	92.2 (87.9, 96.4)
<b>At test of cure</b>				
<b>Stratum</b>				
Obstetric/postpartum infection	129/137	94.2 (90.2, 98.1)	121/132	91.7 (86.9, 96.4)
Gynecological/postoperative infection	24/26	92.3 (81.9, 100)	19/21	90.5 (77.6, 100)
<b>Severity</b>				
Moderate infection	113/121	93.4 (87.4, 97.1)	110/118	93.2 (87.1, 97.0)
Severe infection	40/42	95.2 (83.8, 99.4)	30/35	85.7 (69.7, 95.2)
<b>Diagnosis</b>				
Endomyometritis	111/120	92.5 (86.2, 96.5)	104/115	90.4 (83.5, 95.1)
Septic abortion	20/20	100 (83.2, 100)	19/19	100 (82.4, 100)
Overall	153/163	93.9 (90.2, 97.6)	140/153	91.5 (87.1, 95.9)

n/m, ratio of number of patients cured/number of patients with assessment; CI, confidence interval; DCIV, discontinuation of IV therapy

<sup>21</sup> Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, Ismail M, Hague C. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. Infect Dis Obstet Gynecol 2003;11:27-37

**Table 3** Eradication/presumed eradication rates<sup>a</sup> at test of cure, by baseline pathogen isolated from the site of the pelvic infection and/or from blood

Organism	Proportion (%) eradicated by:	
	Ertapenem	Piperacillin-tazobactam
<i>Listeria monocytogenes</i>	1/1 (100)	NI
Other aerobic GPB	4/5 (80.0)	2/2 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9/9 (100)	16/16 (100)
Other staphylococci	17/17 (100)	15/16 (93.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11/11 (100)	16/16 (100)
Other streptococci	25/27 (92.6)	18/21 (85.7)
Enterococci	23/23 (100)	30/31 (96.8)
Other aerobic GPC	3/3 (100)	NI
<i>Escherichia coli</i>	37/41 (90.2)	36/39 (92.3)
Other Enterobacteriaceae	20/22 (90.9)	20/20 (100)
Nonfermentative GNB	3/4 (75.0)	4/4 (100)
Other aerobic GNB	NI	2/2 (100)
<i>Neisseria</i> spp.	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>Clostridium</i> spp.	11/11 (100)	10/10 (100)
Other anaerobic GPB	7/7 (100)	11/13 (84.6)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	81/83 (97.6)	76/82 (92.7)
Other anaerobic GPC	NI	1/1 (100)
<i>Bacteroides fragilis</i> group	30/30 (100)	29/32 (90.6)
<i>Bacteroides fragilis</i>	15/15 (100)	19/20 (95.0)
Other members of <i>B. fragilis</i> group	15/15 (100) <sup>b</sup>	10/12 (83.3) <sup>c</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp.	15/15 (100)	9/11 (81.8)
<i>Porphyromonas</i> spp.	26/26 (100)	22/23 (95.7)
<i>Prevotella</i> spp.	54/54 (100)	46/50 (92.0)
Other anaerobic GNB	30/30 (100)	14/14 (100)
Anaerobic GNC	3/3 (100)	2/2 (100)

NI, no isolates; GPB, Gram-positive bacilli; GPC, Gram-positive cocci; GNB, Gram-negative bacilli; GNC, Gram-negative cocci. <sup>a</sup>Repeat endometrial cultures were not collected from patients who were cured; <sup>b</sup>*B. thetaiotaomicron* (4/4), *B. vulgatus* (4/4), *B. distasonis* (3/3), *B. uniformis* (2/2); <sup>c</sup>*B. thetaiotaomicron* (5/6), *B. vulgatus* (1/2), *B. distasonis* (4/4)

#### - Infecciones de piel o partes blandas complicadas incluyendo pie diabético sin osteomielitis

Graham R. et al<sup>22</sup>. realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, doble ciego en el que compararon ertapenem (1g una vez al día) con piperacilina-tazobactam (3.375g cada 6 horas) como tratamiento parenteral en 540 pacientes adultos con infecciones de la piel. El diagnóstico más común fue abscesos de la piel o tejidos blandos e infecciones de las extremidades inferiores asociadas con diabetes. El promedio de duración de la terapia fue de 9.1 +/- 3.1 días para ertapenem y 9.8 +/- 3.3 días para piperacilina-tazobactam. En la evaluación de las respuestas primarias de eficacia después de 10-21 días de tratamiento el 82.4% y el 84.4 % de los pacientes que recibieron piperacilina-tazobactam fueron curados. La diferencia en las tasas de respuesta, ajustados por estratos, fue de -2.0% (IC 95%: -10.2% a 6.2%) indicando que las tasas de respuesta en los 2 grupos de tratamiento fueron equivalentes. Las tasas de curación para los 2 grupos de tratamiento fueron similares cuando se compararon por estratos, diagnóstico y gravedad de la infección.

En el siguiente cuadro se muestran los resultados obtenidos de las respuestas clínicas y microbiológicas:

<sup>22</sup> Donald R. Graham, Lucasti C., Malafaia O., Nichols R., Holthom P. et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: Results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clinical Infections Diseases* 2002;34:1460-8

**Table 3. Proportion of favorable clinical (cure) or microbiologic (eradication) response assessments at the test-of-cure visit, by pathogen isolated at baseline, in a study of patients with complicated skin or skin-structure infection who were treated with ertapenem or piperacillin-tazobactam (Pip-Taz).**

Isolate(s)	No. (%) of patients with favorable clinical response, by treatment group		No. (%) of patients with favorable microbiologic response, by treatment group	
	Ertapenem	Pip-Taz	Ertapenem	Pip-Taz
<b>Gram-positive aerobic cocci</b>				
Any	114/149 (76.5)	116/148 (78.4)	118/147 (79.6)	121/148 (81.8)
MSSA and MRSA <sup>a</sup>	54/71 (76.1)	56/71 (78.9)	55/71 (77.5)	58/71 (81.7)
MSSA only <sup>b</sup>	54/67 (80.6)	55/68 (80.9)	54/67 (80.6)	56/68 (82.3)
Coagulase-negative staphylococci	4/5 (80.0)	8/11 (72.7)	4/5 (80.0)	8/11 (72.7)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	13/16 (81.3)	15/16 (93.8)	14/16 (87.5)	15/16 (93.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7/13 (53.8)	5/10 (50.0)	7/13 (53.8)	7/10 (70.0)
Other $\beta$ -hemolytic streptococci	9/9 (100)	8/11 (72.7)	9/9 (100.0)	8/11 (72.7)
Other streptococci	22/23 (95.7)	18/20 (90.0)	22/23 (95.7)	18/20 (90.0)
Enterococci	5/10 (50.0)	6/9 (66.7)	7/10 (70.0)	7/9 (77.8)
Gram-positive aerobic bacilli	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
<b>Gram-negative aerobic bacilli</b>				
Any	55/70 (78.6)	50/66 (75.8)	58/70 (82.9)	54/66 (81.8)
<i>Escherichia coli</i>	16/17 (94.1)	12/15 (80.0)	17/17 (100)	12/15 (80.0)
Other Enterobacteriaceae <sup>c</sup>	26/36 (72.2)	29/35 (82.9)	27/36 (75.0)	31/36 (86.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7/10 (70.0)	3/5 (60.0)	7/10 (70.0)	4/5 (80.0)
Other gram-negative aerobic bacilli	6/7 (85.7)	6/11 (54.5)	7/7 (100)	7/10 (70.0)
Gram-positive anaerobic bacilli	8/10 (80.0)	6/6 (100)	8/10 (80.0)	6/6 (100)
<b>Gram-positive anaerobic cocci</b>				
Any	30/35 (85.7)	24/27 (88.9)	30/35 (85.7)	25/27 (92.6)
<i>Peptostreptococcus</i> species	27/31 (87.1)	20/22 (90.9)	27/31 (87.1)	21/22 (95.5)
Other anaerobic gram-positive cocci	3/4 (75.0)	4/5 (80.0)	3/4 (75.0)	4/5 (80.0)
<b>Gram-negative anaerobic bacteria</b>				
Any	47/48 (97.9)	43/50 (86.0)	48/48 (100)	44/50 (88.0)
<i>Bacteroides fragilis</i> group	11/11 (100)	12/13 (92.3)	11/11 (100)	12/13 (92.3)
<i>Porphyromonas</i> species	9/9 (100)	4/5 (80.0)	9/9 (100)	4/5 (80.0)
<i>Prevotella</i> species	12/12 (100)	16/17 (94.1)	12/12 (100)	17/17 (100)
Other gram-negative anaerobic bacteria <sup>d</sup>	15/16 (93.8)	11/15 (73.3)	16/16 (100)	11/15 (73.3)

**NOTE.** MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

<sup>a</sup> Among patients with monomicrobial infections due to MSSA and/or MRSA, cure and eradication rates, respectively, were 81.6% (40/49) and 81.6% (40/49) in the ertapenem group and 84.0% (42/50) and 86.0% (43/50) in the Pip-Taz group. Among patients with polymicrobial infections, cure and eradication rates, respectively, were 66.7% (14/21) and 68.2% (15/22) in the ertapenem group and 66.7% (14/21) and 71.4% (15/21) in the Pip-Taz group.

<sup>b</sup> Among patients with monomicrobial MSSA infections, cure and eradication rates, respectively, were 83.3% (40/48) and 83.3% (40/49) in the ertapenem group and 84.0% (42/50) and 86.0% (43/50) in the Pip-Taz group. Among patients with polymicrobial infections, cure and eradication rates, respectively, were 73.7% (14/19) and 73.7% (14/19) in the ertapenem group and 72.2% (13/18) and 72.2% (13/18) in the Pip-Taz group.

<sup>c</sup> In the ertapenem group, the following organisms were identified: *Citrobacter braakii* (n = 1), *Citrobacter freundii* (n = 1), *Enterobacter aerogenes* (n = 3), *Enterobacter cloacae* (n = 6), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), *Klebsiella pneumoniae* (n = 7), *Morganella morganii* (n = 3), *Proteus vulgaris* (n = 4), *Proteus mirabilis* (n = 6), *Providencia rettgeri* (n = 1), *Serratia marcescens* (n = 2), and *Serratia rubidaea* (n = 1). In the Pip-Taz group, the following organisms were identified: *Citrobacter koseri* (n = 1), *C. freundii* (n = 1), *E. cloacae* (n = 11), *Enterobacter gergoviae* (n = 1), *K. pneumoniae* (n = 5), *M. morganii* (n = 3), *P. vulgaris* (n = 4), *P. mirabilis* (n = 8), and *Providencia stuartii* (n = 1).

<sup>d</sup> In the ertapenem group, the following organisms were identified: unspecified gram-negative anaerobic rods (n = 2), *Bacteroides capillosus* (n = 2), *Bacteroides ureolyticus* (n = 3), *Bifidobacterium wadsworthia* (n = 1), *Dialister pneumosintes* (n = 1), unspecified *Fusobacterium* species (n = 1), *Fusobacterium gonidiaformans* (n = 3), *Fusobacterium naviforme* (n = 1), and *Fusobacterium necrophorum* (n = 2). In the Pip-Taz group, the following organisms were identified: unspecified gram-negative anaerobic rods (n = 2), *B. ureolyticus* (n = 1), *B. wadsworthia* (n = 3), *D. pneumosintes* (n = 4), unspecified *Fusobacterium* species (n = 1), *Fusobacterium necrophorum* (n = 1), *Fusobacterium nucleatum* (n = 1), and *Veillonella* species (n = 2).

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el meta-análisis realizado por Nan B. et al<sup>23</sup>; se reportaron los siguientes eventos adversos (EA) relacionados con los tratamientos:

<sup>23</sup> Bai Nan, Sun Chunguang, Wang Jin, Cai Yun, Liang Beibei, Zhang Lei, Liu Youning and Wang Rui. Meta analysis Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of complicated infections: a meta-analysis of randomized controlled trials Chin Med J 2014;127 (6): 1118-1125



- Los ocho ECAs incluidos en el meta-análisis proporcionaron datos relevantes sobre los eventos adversos clínicos relacionados con los fármacos y siete ECA proporcionaron eventos adversos sobre pruebas de laboratorio. No se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con ertapenem en comparación con los tratados con ceftriaxona con o sin metronidazol (2883 pacientes, OR: 0.95, IC 95%: 0.78 a 1.16).
- Los EAs clínicos relacionados al medicamento más comunes en cada grupo de tratamiento (ceftriaxona con o sin metronidazol frente a ertapenem) fueron gastrointestinales más comúnmente diarrea, vómitos y náuseas. Sin embargo, generalmente fueron de leves a moderadas, y los datos del seguimiento de los ECA incluidos sugirieron que estos EA fueron transitorios.
  - En el análisis de subgrupos, los EAs relacionados con el tratamiento fue mucho menor en los pacientes tratados con ertapenem frente a ceftriaxona+metronidazol que en el subgrupo de ertapenem frente a ceftriaxona, aunque no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento comparados (ertapenem frente a ceftriaxona, seis ECA, 2217 pacientes, OR: 1.03, IC 95%: 0.83 a 1.29; ertapenem frente a ceftriaxona+metronidazol, dos ECA, 666 pacientes, OR: 0.72, IC 95%: 0.47 a 1.09).
- Se observaron más acontecimientos adversos de laboratorio significativos en los pacientes tratados con ertapenem en comparación con los pacientes tratados con ceftriaxona con o sin metronidazol (siete ECA, 2688 pacientes, OR: 1.40, IC 95%: 1.06 a 1.84).
  - En el análisis de subgrupos, no hubo diferencia significativa en el subgrupo ertapenem frente a ceftriaxona, mientras que se encontró diferencia significativa en ertapenem frente a ceftriaxona+metronidazol (subgrupo ertapenem frente a ceftriaxona, cinco ECA, 2022 pacientes, OR: 1.25, IC 95%: 0.92 a 1.71; ertapenem frente a ceftriaxona más metronidazol, dos ECA, 666 pacientes, OR: 2.02, IC 95%: 1.13 a 3.62).
- En el análisis de sensibilidad limitado a los ECAs doble ciego, no se encontraron diferencias en los EA relacionados a los fármacos entre los brazos de tratamiento comparados en la población por intención a tratar (ITT) (siete ECA, 2667 pacientes, OR: 1.00, IC 95%: 1.22-0.81). Resultados similares fueron observados en el análisis general respecto a eventos adversos de laboratorio (seis ECA, 2472 pacientes, OR: 1.34, IC 95%: 1.01 a 1.77).
- La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos relacionados con los fármacos fueron reportados en los ocho estudios. No se encontraron diferencias en los estudios incluidos entre los pacientes tratados con ertapenem en comparación con los tratados con ceftriaxona con o sin metronidazol (ocho ECA, 2883 pacientes, OR: 1.70, IC 95%: 0.75 a 3.86).
  - En el análisis de subgrupos, no se encontraron diferencias con respecto a los retiros de los pacientes debido a eventos adversos relacionados con los fármacos entre ertapenem y comparadores (ertapenem frente a ceftriaxona, seis ECA, 2217 pacientes, OR: 2.02, IC 95%: 0.76 a 5.34; ertapenem frente a ceftriaxona más metronidazol, dos ECA, 666 pacientes, OR: 1.00, IC 95%: 0.20 a 5.01).
  - En el análisis de sensibilidad limitado a ECAs doble ciego, los retiros debido a eventos adversos no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento comparados (siete ECA, 2667 pacientes, OR: 1.70, IC 95%: 0.75 a 3.86).

En los siguientes gráficos se muestran los estudios y los resultados de los eventos adversos relacionados a los medicamentos. En el Gráfico A los eventos adversos en la evaluación de la respuesta clínica y en el Gráfico B los eventos adversos en las respuestas microbiológicas:

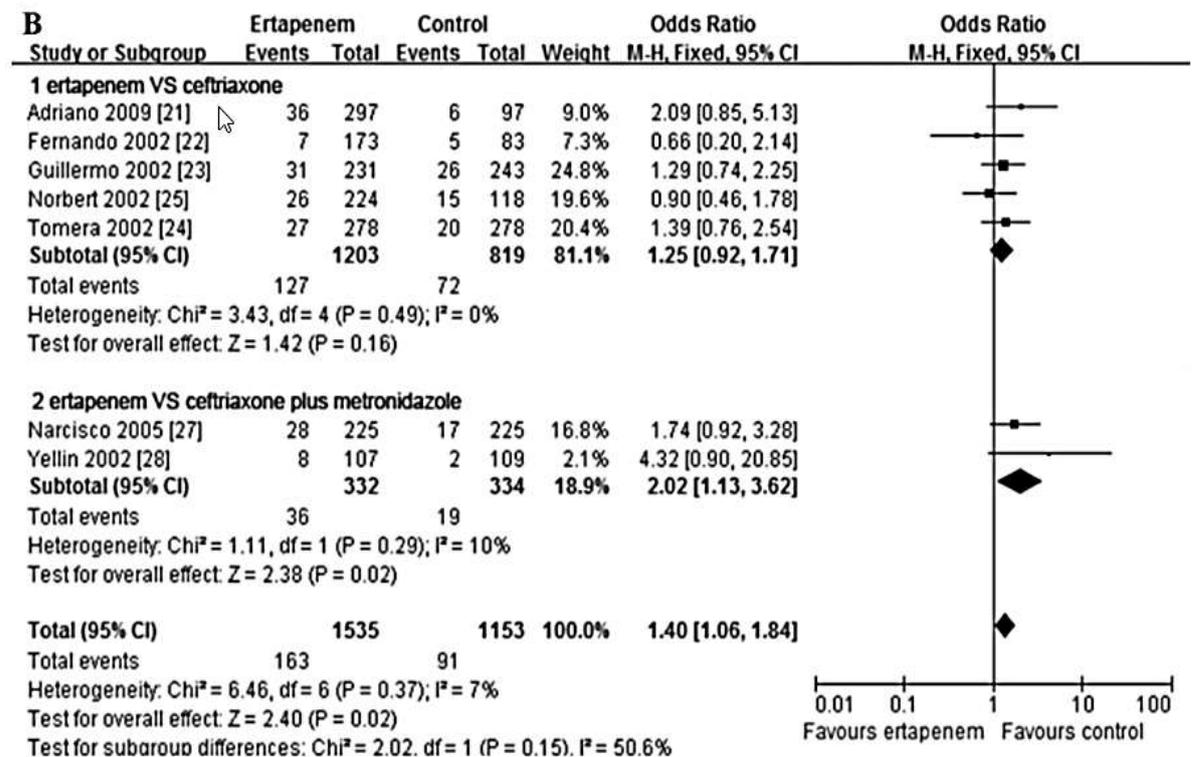
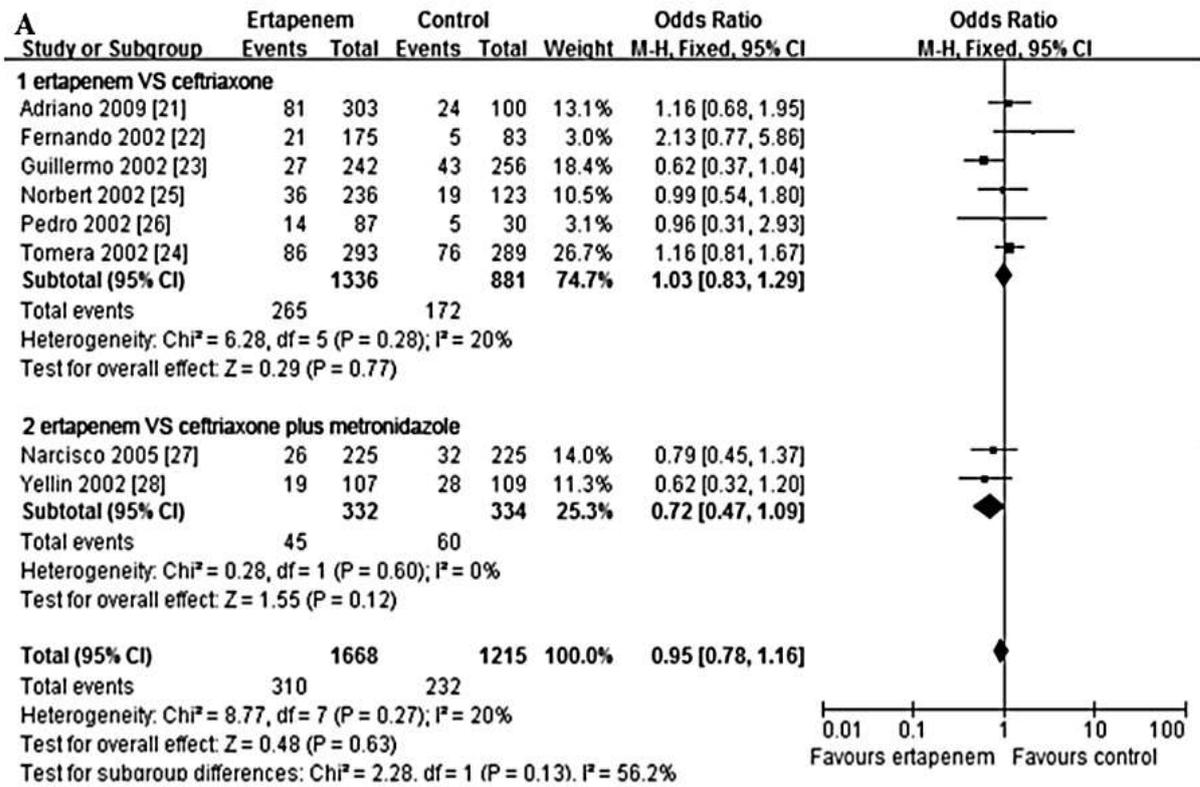


Figure 4. A: Drug-related clinical adverse events in ITT population. B: Drug-related laboratory events in ITT population.

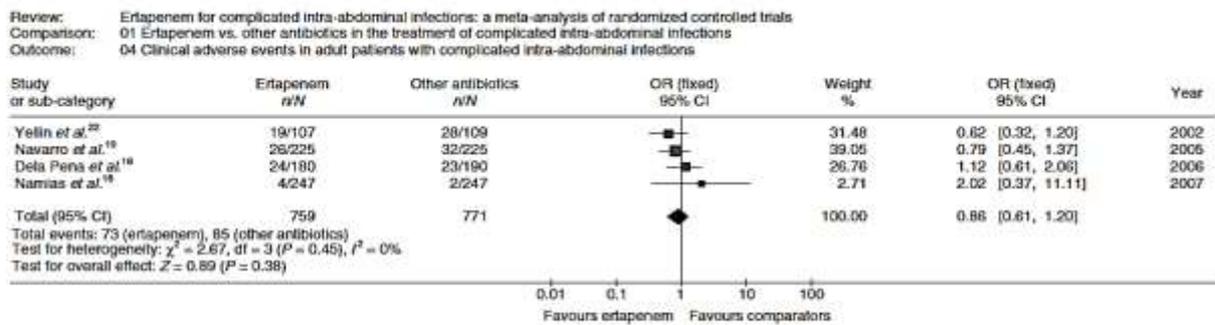
En la revisión<sup>24</sup> realizada por Falagas et. al se muestra la siguiente tabla con los datos extraídos de la revisión en la que se puede observar el número de eventos adversos así como los retiros por eventos adversos relacionados a los medicamentos:

**Table 2. Data of the included trials regarding the primary and secondary outcomes of the meta-analysis**

Clinical adverse events, n/N (%)†		Laboratory adverse events, n/N (%)†		Withdrawals because of adverse events, n/N (%)†	
Ertapenem	Comparator regimens	Ertapenem	Comparator regimens	Ertapenem	Comparator regimens
4/247 (2)§	2/247 (1)§	17/247 (7)	11/247 (5)	6/247 (2)	5/247 (2)
10/81 (12)	6/24 (25)	3/79 (4)	2/24 (8)	1/81 (1)	1/24 (4)
24/180 (13)	23/190 (12)	11/180 (6)	9/190 (5)	3/180 (2)	3/190 (2)
26/225 (12)	32/225 (14)	28/225 (12)	17/225 (8)	3/225 (1)	3/225 (1)
48/214 (22)	43/192 (22)	26/197 (13)	29/185 (16)	1/214 (1)	0/192 (0)
Diarrhoea 6%, phlebitis/thrombophlebitis 4%	Diarrhoea 8%, phlebitis/thrombophlebitis 3%	Increased ALT, AST and ALP in 7%, 6% and 7% respectively	Increased ALT, AST and ALP in 6%, 7% and 6% respectively	4/323 (1)	6/310 (2)
15/57 (26)	28/109 (26)	5/57 (9)	2/109 (2)	0/57 (0)	NR
4/50 (8)		3/50 (6)		0/50 (0)	

† Adverse events or withdrawals because of adverse events are drug related.  
 § Serious clinical drug-related adverse events.

En relación a los eventos adversos los datos de la revisión de Falagas et al., muestran que no se presentaron diferencias significativas entre los pacientes clIA tratados con ertapenem comparados con pacientes tratados con los otros antibióticos (4 ECAs, 1530 pacientes, OR: 0.86, IC 95%: 0.61-1.20). Los estudios en los que se reportaron estos eventos adversos se muestran en el siguiente cuadro:



**Figure 3. Meta-analysis of clinical adverse events in adult patients with complicated intra-abdominal infections treated with ertapenem vs. comparator antibiotics. Vertical line: 'no difference' line between compared treatments; horizontal lines: 95% confidence interval; squares: point-estimates; size of squares: weight of each trial in the meta-analysis; diamond shape: pooled odds ratio plus 95% confidence interval.**

<sup>24</sup> Falagas ME, Peppas G, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Matthaiou DK. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 May;27(10):919-31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03642.x. Epub 2008 Feb 9.

Adicionalmente, la revisión reporta que los retiros debido a los eventos adversos relacionados a los fármacos incluidos en los estudios no presentaron diferencias significativas entre los pacientes con cIIA tratados con ertapenem comparados con pacientes tratados con los otros antibióticos (4 ECAs, 1947 pacientes, OR: 0.94, IC 95%: 0.47-1.87).

En la revisión sistemática<sup>25</sup> realizada por *Edwards SJ et al.* se reportaron los siguientes datos sobre seguridad:

- En el grupo de pacientes que presentaba solo infecciones graves no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos graves en general o eventos adversos serios gastrointestinales entre carbapenems y PAP; sin embargo, se presentó una reducción significativa en la mortalidad por cualquier causa (RR: 0.62, IC 95%: 0.41- 0.95; cinco ECA) y los eventos adversos graves que dieron lugar al retiro (RR: 0.65, IC 95%: 0.45 – 0.96; seis ECA).
- En el grupo de pacientes con infecciones graves y neutropenia febril dos ensayos compararon carbapenems con PAP. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas y los efectos adversos graves en general.

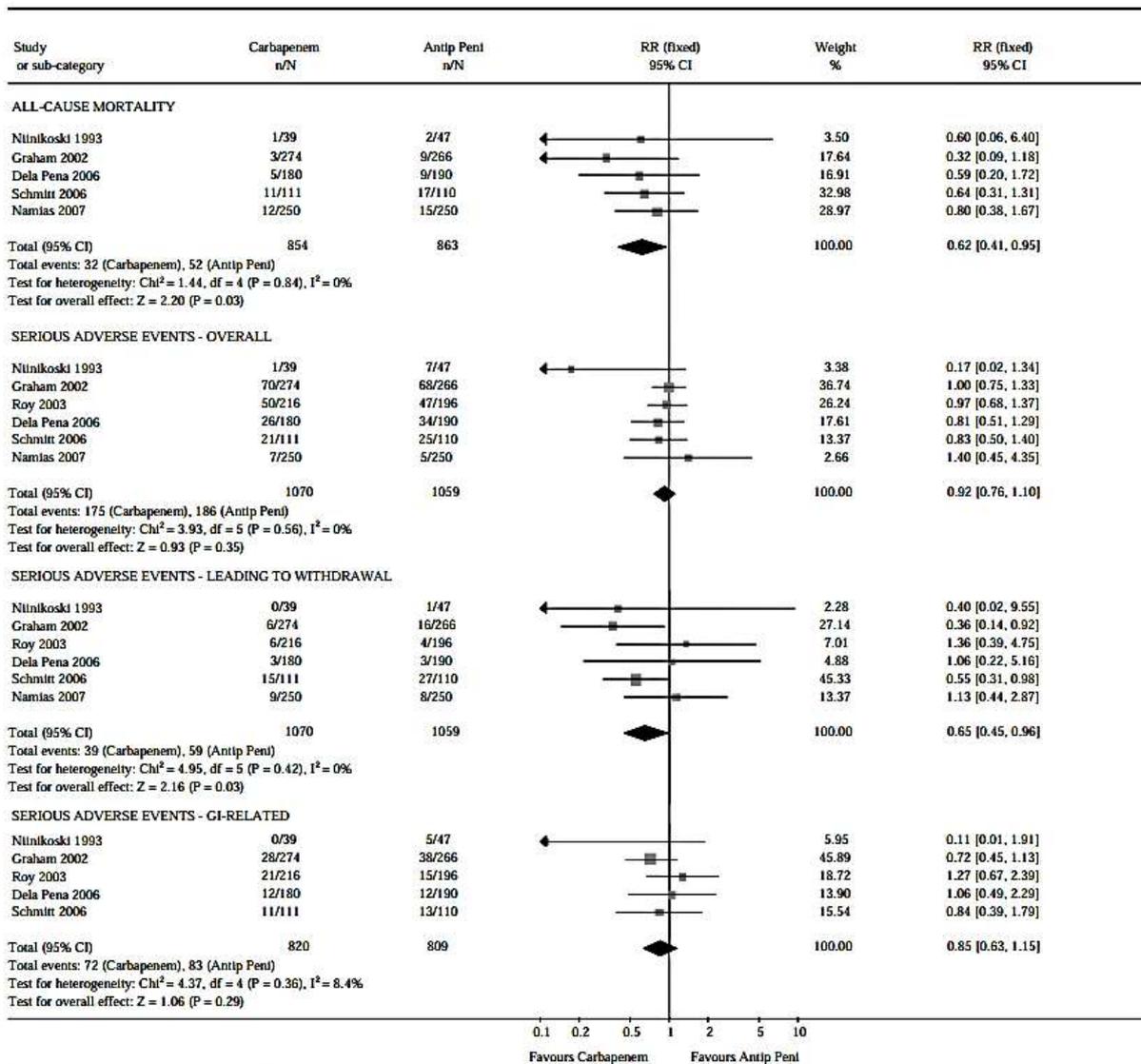


Fig. 3 Meta-analyses of APP (piperacillin) and carbapenems (ertapenem or imipenem) in the treatment of severe infections (negative outcomes)

<sup>25</sup> Edwards S J, Clarke M J, Wordsworth S, Emmas C E. Carbapenems versus other beta-lactams in treating severe infections in intensive care: a systematic review of randomised controlled trials. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008; 27(7): 531-543

En el estudio de Itani K et al,<sup>26</sup> que comparó ertapenem vs cefotetan se reportó la siguiente información sobre seguridad que se muestran en las siguientes tablas:

**Table 4. Clinical Adverse Events during Study Therapy and the 14-Day Follow-up Period.<sup>±</sup>**

Adverse Event	Ertapenem (N=476) no. (%)	Cefotetan (N=476) no. (%)	Absolute Difference % (95% CI)	P Value <sup>†</sup>
<b>Clinical adverse events (≥5% of patients in either treatment group)</b>				
Patients with one or more adverse events	357 (75.0)	381 (80.0)	-5.0 (-10.3 to 0.3)	0.07
<b>Type of event</b>				
Anemia	27 (5.7)	33 (6.9)	-1.2 (-4.4 to 1.9)	0.51
Diarrhea	27 (5.7)	15 (3.2)	2.5 (-0.1 to 5.3)	0.08
Hypertension	20 (4.2)	27 (5.7)	-1.5 (-4.3 to 1.3)	0.37
Ileus	55 (11.6)	45 (9.5)	2.1 (-1.8 to 6.0)	0.34
Localized numbness	17 (3.6)	25 (5.3)	-1.7 (-4.4, 1.0)	0.27
Nausea	95 (20.0)	121 (25.4)	-5.4 (-10.8 to -0.1)	0.053
Oliguria	25 (5.3)	26 (5.5)	-0.2 (-3.2 to 2.7)	>0.99
Pruritus	31 (6.5)	27 (5.7)	0.8 (-2.3 to 4.0)	0.69
Pyrexia	72 (15.1)	64 (13.4)	1.7 (-2.8 to 6.1)	0.52
Tachycardia	26 (5.5)	38 (8.0)	-2.5 (-5.8 to 0.7)	0.15
Urinary tract infection <sup>‡</sup>	18 (3.8)	26 (5.5)	-1.7 (-4.5 to 1.0)	0.28
Vomiting	54 (11.3)	52 (10.9)	0.4 (-3.6 to 4.4)	0.92
Wound infection <sup>‡</sup>	31 (6.5)	59 (12.4)	-5.9 (-9.7 to -2.2)	0.003
Patients with drug-related adverse event	31 (6.5)	33 (6.9)	-0.4 (-3.7 to 2.8)	0.90
<b>Serious adverse events (≥1% of patients in either treatment group)</b>				
Patients with serious adverse event	98 (20.6)	121 (25.4)	-4.8 (-10.2 to 0.5)	0.09
<b>Type of event</b>				
Abdominal abscess	4 (0.8)	6 (1.3)	-0.5 (-2.0 to 1.0)	0.75
Abdominal pain	5 (1.0)	7 (1.5)	-0.4 (-2.1 to 1.2)	0.77
Anastomotic leakage	7 (1.5)	4 (0.8)	0.7 (-0.9 to 2.2)	0.55
Ileus	19 (4.0)	10 (2.1)	1.9 (-0.3 to 4.3)	0.13
Pneumonia	2 (0.4)	7 (1.5)	-1.1 (-2.6 to 0.3)	0.18
Small-bowel obstruction	7 (1.5)	8 (1.7)	-0.2 (-2.0 to 1.5)	>0.99
Urinary tract infection	5 (1.1)	5 (1.1)	0.0 (-1.5 to 1.5)	>0.99
Wound infection	10 (2.1)	20 (4.2)	-2.1 (-4.5 to 0.2)	0.09
Patients with serious drug-related adverse events <sup>§</sup> ¶	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (-1.3 to 1.3)	>0.99
Patients who discontinued treatment because of adverse event <sup>¶</sup>	0	1 (0.2)	-0.2 (-1.2 to 0.6)	>0.99
Death	3 (0.6)	7 (1.5)	-0.9 (-2.4 to 0.6)	0.34

\* The absolute difference is for the ertapenem group as compared with the cefotetan group. All 95% CIs were calculated with the use of Wilson's score method.

† P values were calculated with the use of Fisher's exact test.

‡ Investigators were instructed that wound infection and distant-site infections (e.g., urinary tract infection) were an outcome of the study and were not required to be reported as adverse events unless they met the criteria for a serious adverse event. Some centers reported these items as adverse events. However, not all wound infections and distant-site infections were reported as adverse events. Therefore, the number of wound infections and distant-site infections does not correspond to the number of treatment failures.

§ Reported serious drug-related adverse events consisted of sinus bradycardia (in one patient in the ertapenem group), *Clostridium difficile* colitis (in two patients in the ertapenem group), and wound infection (in three patients in the cefotetan group).

¶ These events are reported even though the rate did not exceed 1% in either group.

|| One patient in the cefotetan group discontinued treatment because of hypersensitivity.



En el estudio de Graham R. et al<sup>27</sup>, la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos relacionados con los fármacos fueron similares en los grupos de tratamiento. Los resultados se muestran a continuación:

**Table 4. Most common drug-related clinical and laboratory adverse events reported among patients with complicated skin or skin-structure infection who were treated with ertapenem or piperacillin-tazobactam (Pip-Taz).**

Adverse effect	No. (%) of patients, by treatment group	
	Ertapenem	Pip-Taz
<b>Clinical</b>		
Local infusion-related reactions <sup>a</sup>	17 (6.3)	14 (5.4)
Diarrhea <sup>b</sup>	15 (5.5)	23 (8.9)
Nausea	10 (3.7)	7 (2.7)
Rash	5 (1.8)	3 (1.2)
<b>Laboratory value</b>		
Increased ALT level <sup>c</sup>	9 (4.3)	8 (3.7)
Increased AST level <sup>d</sup>	12 (5.1)	10 (4.2)
Increased alkaline phosphatase	2 (0.8)	5 (2.1)
Increased platelet count	8 (3.2)	4 (1.7)

**NOTE.** ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase.

<sup>a</sup> The most common local reactions were pain (ertapenem group, 4.0% of patients; Pip-Taz group, 3.9%), phlebitis (ertapenem group, 3.0%; Pip-Taz group, 2.7%), and erythema (ertapenem group, 3.0%; Pip-Taz group, 1.6%).

<sup>b</sup> Two patients with diarrhea in each treatment group had pseudomembranous colitis.

<sup>c</sup> Values were 58–134 U/L for the ertapenem group and 40–271 U/L for the Pip-Taz group. For patients with data from follow-up, ALT level elevations were transient, and later values were within normal limits.

<sup>d</sup> Values were 54–228 U/L for the ertapenem group and 40–131 U/L for the Pip-Taz group. For patients with data from follow-up, AST level elevations were transient, and later values were within normal limits, except for 1 patient in the Pip-Taz group, whose AST level increased to 3.3 times the upper limit of normal.

<sup>27</sup> Donald R. Graham, Lucasti C., Malafaia O., Nichols R., Holthom P. et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: Results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clinical Infections Diseases* 2002;34:1460–8

**VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

	ERTAPENEM	CEFTRIAXONA	MEROPENEM	IMIPENEM + CILASTATINA	PIPERACILINA + TAZOBACTAM
	1g inyectable	1g inyectable	500mg inyectable	500mg + 500mg inyectable	4g + 500mg inyectable
<b>Precio unitario S/.</b>	206.47 <sup>28</sup>	1.60 <sup>29</sup>	18.43 <sup>30</sup>	17.00 <sup>31</sup>	10.50 <sup>32</sup>
<b>Dosis diaria máxima</b>	1g/día <sup>33</sup>	4g/día <sup>34</sup>	1g c/8 h <sup>35</sup>	2g/día <sup>36</sup>	3.375g c/6 h <sup>37</sup>
<b>Duración de tratamiento</b>	14 días	14 días	14 días	14 días	14 días
<b>N° de unidades por tratamiento</b>	1g = 1 unidad	4g = 4 unidades	3g = 6 unidades	2g = 4 unidades	3.375g = 1 unidad Día = 04 unidades
	14 unidades	56 unidades	84 unidades	56 unidades	56 unidades
<b>Costo tratamiento S/.</b>	2890.58	89.60	1548.12	952.00	588.00
<b>Diferencia de costos comparado con Ertapenem S/.</b>		- 2800.98	- 1342.46	- 1938.58	- 2302.58

**VIII. Resumen del estatus regulatorio**

Se encuentra autorizado por la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

**Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

No se encuentra considerado

**IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Ertapenem 1g inyectable para las indicaciones solicitadas en el presente informe, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existen alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad demostrada, y su costo de tratamiento es mucho mayor a las alternativas disponibles en el PNUME.

<sup>28</sup> SEACE – Ertapenem 1g inyectable – Marina de Guerra del Perú -03-06-14

<sup>29</sup> SEACE – Ceftriaxona 1g inyectable – Gobierno Regional de la Libertad 26-03-2013

<sup>30</sup> SEACE – Meropenem 500mg inyectable – Precio promedio – Hospital San Bartolomé. S/13.50 (08-01-13) – Gobierno Regional de la Libertad S/. 23.36 (08-08-13)

<sup>31</sup> SEACE – Imipenem 500mg + cilastatina 500mg inyectable – ESSALUD – 27-03-2013

<sup>32</sup> SEACE – Piperacilina 4g + tazobactam 500mg inyectable – Hospital Cayetano Heredia 21.02-14

<sup>33</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica de autorización del Producto.

<sup>34</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica de autorización del Producto.

<sup>35</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica de autorización del Producto.

<sup>36</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica de autorización del Producto.

<sup>37</sup> Food and Drug Administration. Ficha Técnica de autorización del Producto.