

Original

Actividad *in vitro* de ertapenem frente a cepas bacterianas clínicas aisladas en 69 centros médicos españoles (Estudio *E-test*[®])

M. Gobernado¹, C. Sanz-Rodríguez², R. Villanueva³, L. Torroba⁴, E. Redondo² y J. González-Esteban²

¹Hospital Universitario La Fe, Valencia; ²Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Madrid;
³Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña; ⁴Hospital Virgen del Camino, Pamplona

RESUMEN

Este estudio se realizó para evaluar la actividad *in vitro* de ertapenem frente a cepas bacterianas clínicas aisladas de infecciones intraabdominales y de vías respiratorias bajas, extrahospitalarias, en España en 2003. Puesto que el estudio se efectuó antes de la comercialización del ertapenem, también fue útil para definir el patrón de sensibilidad basal al ertapenem en cada uno de los hospitales participantes para estudios de vigilancia posteriores. Cada centro participante definió un número variable de cepas bacterianas aerobias y facultativas aisladas en dichas infecciones utilizando procedimientos habituales. Para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) del ertapenem se utilizaron tiras reactivas de *E-test*[®], mientras que para los otros antibióticos se emplearon técnicas de dilución cuantitativas o procedimientos de difusión cualitativos, según la práctica habitual de cada laboratorio de microbiología. Para interpretar los valores de la CMI se utilizaron los puntos de corte para clasificación de la sensibilidad proporcionados por el CLSI. Se estudiaron 2901 cepas clínicas recientes aisladas de pacientes con infección intraabdominal o neumonía extrahospitalarias ingresados en 69 hospitales españoles: 2039 bacterias gramnegativas (1646 enterobacterias, 216 hemófilos, 123 bacilos gramnegativos no fermentadores [BGNNF] y 54 de otros tipos) y 862 bacterias grampositivas (556 neumococos, 159 estafilococos, 96 estreptococos distintos de *S. pneumoniae*, 44 enterococos y 7 de otro tipo). El ertapenem fue muy activo *in vitro* frente a enterobacterias (99,8% sensibles), hemófilos (96,3% sensibles), neumococos (99,6% sensibles, de los que el 31% eran cepas no sensibles a la penicilina), estreptococos distintos de *S. pneumoniae* (99% sensibles) y estafilococos sensibles a la meticilina (94,8% sensibles). Por lo que respecta a otros patógenos grampositivos y gramnegativos cuyos valores críticos de sensibilidad al ertapenem todavía no se han definido, las CMI₉₀ fueron de 0,38 y 0,064 mg/l, respectivamente. Como se esperaba, el ertapenem tuvo actividad mínima *in vitro* frente a BGNNF, enterococos y estafilococos resistentes a la meticilina (CMI₉₀ >32 mg/l para los tres).

Palabras clave: Ertapenem - Infección intraabdominal extrahospitalaria - Neumonía extrahospitalaria

In vitro activity of ertapenem against clinical bacterial isolates in 69 Spanish medical centers (*E-test*[®] study)

SUMMARY

This study was conducted to assess the *in vitro* activity of ertapenem against clinical bacterial isolates from patients with community-acquired intra-abdominal and lower tract respiratory infections in Spain in 2003. As the study was conducted before the marketing of ertapenem, it was also useful to define a baseline susceptibility pattern for ertapenem in each of the participating hospitals for later surveillance studies. Each participating site identified a variable number of aerobic and facultative bacteria isolated from patients with community-acquired intra-

abdominal infection or pneumonia using standard procedures. E-test[®] strips were used for determining the minimum inhibitory concentration (MIC) of ertapenem, while for other antimicrobials either quantitative dilution techniques or qualitative diffusion procedures were used according to each microbiology laboratory's routine practice. MIC breakpoints for categorization of susceptibility provided by the CLSI were used for interpreting MIC values. A total of 2,901 recent clinical isolates from patients with community-acquired intra-abdominal infection or pneumonia hospitalized in 69 Spanish medical centers were tested. These isolates included 2,039 Gram-negative bacteria (1,646 Enterobacteriaceae, 216 Haemophilus, 123 non-fermenting Gram-negative bacteria [NFGNB] and 54 others) and 862 Gram-positive bacteria (556 pneumococci, 159 staphylococci, 96 streptococci other than *S. pneumoniae*, 44 enterococci and 7 others). Ertapenem was very active in vitro against Enterobacteriaceae (99.8% susceptible), Haemophilus (96.3% susceptible), pneumococci (99.6% susceptible, of which 31% were penicillin non-susceptible strains), streptococci other than *S. pneumoniae* (99.0% susceptible) and methicillin-susceptible staphylococci (94.8% susceptible). For other Gram-positive and Gram-negative pathogens for which ertapenem susceptible breakpoints have not been defined, MIC₉₀ values were 0.38 and 0.064 mg/l, respectively. As expected, ertapenem had minimal activity in vitro against NFGNB, enterococci and methicillin-resistant staphylococci (MIC₉₀ of >32 mg/l for all three). Ertapenem was highly active in vitro against most bacteria isolated from patients with community-acquired intra-abdominal and lower respiratory tract infections.

Key words: Ertapenem - Community-acquired intra-abdominal infection - Community-acquired pneumonia

INTRODUCCIÓN

El ertapenem (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU.) es un betalactámico de semivida prolongada, de administración parenteral una vez al día, que se puede utilizar como monoterapia para las infecciones intraabdominales (1-3) y de las vías respiratorias bajas (4, 5) extrahospitalarias. Estudios preclínicos *in vitro* han demostrado que este carbapenémico del grupo I es muy activo frente a numerosos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos que se asocian habitualmente a infecciones extrahospitalarias (6). Por el contrario, el ertapenem no es activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter* ni enterococos (6), relacionados normalmente con infecciones hospitalarias. Como consecuencia de esta escasa actividad frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF), el ertapenem es particularmente adecuado para el tratamiento de las infecciones extrahospitalarias (7).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la actividad *in vitro* del ertapenem frente a cepas bacterianas clínicas aerobias y facultativas aisladas en pacientes con infecciones extrahospitalarias, como infección intraabdominal y neumonía, en hospitales españoles. Se comparó la actividad del ertapenem con la de varios antibióticos utilizados habitualmente para tratar estas infecciones. Puesto que el estudio se realizó en 2003, antes de la comercialización, y por tanto de la inclusión, del ertapenem en el vademécum, también sirvió para definir un patrón de sensibilidad basal a este antimicrobiano en cada uno de los hospitales participantes, para posteriores estudios de vigilancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Participaron en este estudio 69 hospitales españoles (véase la relación al final del artículo) distribuidos en 16 co-

munidades autónomas: Andalucía (13 hospitales), Cataluña (8), Madrid (8), Galicia (6), Comunidad Valenciana (5), Canarias (4), Castilla y León (4), Extremadura (4), Aragón (3), Asturias (3), Castilla-La Mancha (3), Cantabria (2), Murcia (2), Navarra (2), La Rioja (1) y País Vasco (1). Se pidió a cada centro participante que recogiera de forma prospectiva un número variable de cepas bacterianas originales aerobias y facultativas (~70% gramnegativas, ~30% grampositivas), consideradas clínicamente significativas, de pacientes con infecciones extrahospitalarias intraabdominales o de vías respiratorias bajas durante seis meses en el año 2003. En el caso de los pacientes con infecciones intraabdominales fueron fuentes aceptables de las cepas los cultivos de tejidos, líquidos o de la profundidad de la herida obtenidos intraoperatoriamente, el líquido de paracentesis, la aspiración percutánea de abscesos y la sangre. En los pacientes con infecciones de vías respiratorias bajas fueron fuentes aceptables las secreciones respiratorias, sobre todo el esputo, y la sangre. Se excluyeron las cepas duplicadas o múltiples (mismo género y especie) del mismo paciente. También se excluyeron las cepas de archivo y las aisladas de drenajes abdominales o frascos de drenaje, cultivos de vigilancia o abscesos perirrectales. La identificación de todas las cepas aisladas, incluida la caracterización fenotípica de betalactamasas, estuvo a cargo de cada uno de los laboratorios de microbiología clínica participantes empleando sus procedimientos habituales. También se estudiaron como control de calidad *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ertapenem se utilizaron tiras reactivas *E-test*[®], que se aplicaron a una placa de agar inoculada con los medios adecuados para estudio de la sensibilidad (Mueller-Hinton para aerobios, Mueller-Hinton + NaCl al 2% para estafilo-

cocos resistentes a la meticilina, HTM para *Haemophilus influenzae* y Mueller-Hinton + sangre de carnero al 5% para neumococos y estreptococos). Después de la incubación requerida y sólo si el crecimiento era claramente visible, se leyó el valor de la CMI en el lugar en que el borde de la elipse de inhibición formaba intersección con el lado de la tira en el punto de inhibición completa de todo el crecimiento, incluyendo zonas de turbidez, microcolonias y colonias aisladas. Cuando se observó crecimiento a lo largo de toda la tira, la CMI se reseñó como >32 mg/l. Cuando la elipse de inhibición sobrepasaba la tira, la CMI se reseñó como $<0,002$ mg/l. Para otros antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, aztreonam, cefazolina, cefotaxima, cefuroxima, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, meropenem, levofloxacino, penicilina, piperacilina, piperacilina-tazobactam y trimetoprima-sulfametoxazol) se emplearon técnicas de dilución cuantitativas o procedimientos de difusión cualitativos, según la práctica habitual de cada laboratorio. Se supuso que todas las especies de *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* y *Providencia*, así como *Morganella morganii*, poseían una betalactamasa de clase C inducible. Sólo se comunicaron los resultados de los antibióticos que se probaron al menos en el 70% de las cepas recogidas.

La interpretación de las pruebas se hizo siguiendo los criterios del CLSI. Los valores críticos interpretativos aprobados por el CLSI para el ertapenem son: para enterobacterias y estafilococos ≤ 2 mg/l para microorganismos sensibles, 4 mg/l para los de sensibilidad intermedia y ≥ 8 mg/l para los resistentes; para *S. pneumoniae* sensible a la penicilina ≤ 1 mg/l para las cepas sensibles, 2 mg/l para las de sensibilidad intermedia y ≥ 4 mg/l para las resistentes; para estreptococos distintos de los neumococos ≤ 1 mg/l; y para las especies de *Haemophilus* $\leq 0,5$ mg/l (8). No existen valores críticos propuestos para ertapenem frente a los enterococos, al igual que ocurre con otros carbapenémicos, frente a BGNNF, porque el ertapenem posee una escasa actividad *in vitro* contra estos microorganismos y contra *Moraxella catarrhalis*.

RESULTADOS

Se obtuvieron 2901 cepas clínicas recientes: 2039 bacterias gramnegativas (1646 enterobacterias, 216 hemófilos, 123 BGNNF y 54 de otros tipos) y 862 bacterias grampositivas (556 neumococos, 159 estafilococos, 96 estreptococos distintos de *S. pneumoniae*, 44 enterococos y 7 de otros tipos). El ertapenem fue muy activo *in vitro* frente a las enterobacterias (99,8% sensibles), los hemófilos (96,3% sensibles), los neumococos (99,6% sensibles, incluido el

31% de cepas no sensibles a la penicilina), los estreptococos distintos de *S. pneumoniae* (99% sensibles) y *S. aureus* sensibles a la meticilina (SASM) (94,8% sensibles). En cuanto a otros patógenos grampositivos y gramnegativos para los que no se han definido valores críticos de sensibilidad para el ertapenem, las CMI₉₀ fueron de 0,38 y 0,064 mg/l, respectivamente. Como era de esperar, el ertapenem tuvo una actividad mínima *in vitro* frente a BGNNF, enterococos y *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) (CMI₉₀ >32 mg/l para los tres).

De las cepas obtenidas, 1723 (59,4%) procedían de pacientes con infecciones intraabdominales extrahospitalarias. En su mayor parte (85,8%) estas cepas eran enterobacterias. El microorganismo individual más común fue *E. coli*, que constituyó el 60,4% de todas las cepas intraabdominales. En conjunto, se consideró que producían betalactamasas inducibles 301 (20,4%) cepas de enterobacterias. En la Tabla 1 se resumen las actividades antimicrobianas del ertapenem y de los fármacos de comparación frente a las cepas intraabdominales aisladas. El ertapenem resultó muy activo frente a todas las especies de enterobacterias. Las CMI del ertapenem fueron en general significativamente más bajas que las de otros antibióticos, incluidos los carbapenémicos del grupo II. Frente a los enterococos, las especies de *Pseudomonas* y otros BGNNF, el ertapenem tuvo poca actividad *in vitro*.

Las restantes 1178 (40,6%) cepas se obtuvieron de pacientes con infecciones extrahospitalarias de vías respiratorias bajas. *S. pneumoniae* y *H. influenzae* constituyeron el 47,2% y el 17,7% de las cepas respiratorias, respectivamente. En la Tabla 2 se muestra la distribución de los valores de CMI del ertapenem y de los fármacos de comparación en todos los patógenos respiratorios extrahospitalarios estudiados. El ertapenem tuvo una actividad excelente frente a casi todos los microorganismos. En general, mostró la actividad más potente de todos los antibióticos evaluados contra las enterobacterias. También resultó muy activo frente a *M. catarrhalis*, *H. influenzae* y SASM. La escasa actividad contra SARM era de esperar. En lo que respecta a *S. pneumoniae*, los valores de CMI del ertapenem oscilaron en función de la sensibilidad a la penicilina. Estos valores fueron más altos, pero todavía dentro de la categoría de sensibles, en las cepas de sensibilidad intermedia a la penicilina que en las sensibles a ésta, y máximos en las cepas resistentes. Es interesante señalar que sólo el 3,4% de las 58 cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina fueron resistentes al ertapenem, mientras que las tasas de resistencia a la cefotaxima, el levofloxacino y la trimetoprima-sulfametoxazol fueron del 35,1%, 53,7% y 47,7%, respectivamente.

Tabla 1. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y fármacos de comparación frente a patógenos intraabdominales extrahospitalarios.

| Microorganismo (nº cepas) | Antibiótico (nº cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|---|--------------------------------------|----------------|---------|--------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| Gramnegativos | | | | | | | |
| <i>E. coli</i> BLEE negativo (1018) | Ertapenem (1018) | 0,002-16 | 0,008 | 0,032 | 99,9 | 0 | 0,1 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (721) | 0,125->32 | 2 | 8 | 91,8 | 6,0 | 2,2 |
| | Cefotaxima (747) | 0,125->32 | 1 | 2 | 96,5 | 2,7 | 0,8 |
| | Cefuroxima (744) | 0,064->32 | 8 | 8 | 91,4 | 3,6 | 5,0 |
| | Ceftazidima (709) | 0,25->32 | 1 | 2 | 97,7 | 0,6 | 1,7 |
| | Ciprofloxacino (775) | 0,002->16 | 0,125 | 4 | 83,1 | 1,4 | 15,5 |
| | Gentamicina (798) | 0,38->16 | 2 | 4 | 92,5 | 0 | 7,5 |
| <i>E. coli</i> BLEE positivo (22) | Ertapenem (22) | 0,004-2 | 0,016 | 0,094 | 100 | 0 | 0 |
| | Aztreonam (22) | 4->16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefotaxima (22) | 1->8 | >8 | >8 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefuroxima (22) | 8->16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Ceftazidima (22) | 1->16 | 16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Gentamicina (16) | 1->16 | 4 | 16 | 81,3 | 0 | 18,8 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (16) | 0,5/9,5->4/>76 | >4/>76 | >4/>76 | 43,8 | 6,3 | 50,0 |
| <i>E. fergusonii</i> (1) | Ertapenem (1) | 0,006 | | | | | |
| <i>E. cloacae</i> * (102) | Ertapenem (102) | 0,002->32 | 0,032 | 0,5 | 98,0 | 1,0 | 1,0 |
| | Amoxicilina (72) | 2->16 | >16 | >16 | 5,6 | 2,8 | 91,7 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (80) | 1->16 | 16 | >16 | 7,5 | 75,0 | 17,5 |
| | Cefotaxima (83) | 0,125->32 | 1 | 16 | 80,7 | 12,0 | 7,2 |
| | Cefuroxima (85) | 2->16 | >16 | >16 | 34,1 | 14,1 | 51,8 |
| | Ceftazidima (82) | 0,25->16 | 1 | >16 | 80,5 | 1,2 | 18,3 |
| | Ciprofloxacino (80) | 0,008->4 | 0,125 | 1 | 97,5 | 0 | 2,5 |
| | Gentamicina (85) | 1-8 | 2 | 4 | 97,6 | 0 | 2,4 |
| | Imipenem (85) | 0,125-4 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (80) | 0,125-8 | 1 | 4 | 97,5 | 2,5 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (77) | 4->64 | 16 | 64 | 81,8 | 11,7 | 6,5 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (79) | 0,5/9,5->4/>76 | 2/38 | 4/76 | 89,9 | 5,1 | 5,1 |
| | <i>E. aerogenes</i> (29) | Ertapenem (29) | 0,002-2 | 0,064 | 0,38 | 100 | 0 |
| Cefotaxima (22) | | 0,125->64 | 4 | 32 | 68,2 | 27,3 | 4,5 |
| Cefuroxima (22) | | 2->16 | 8 | >16 | 54,5 | 4,5 | 40,9 |
| Ceftazidima (23) | | 0,5->32 | 4 | 32 | 56,5 | 17,4 | 26,1 |
| Ciprofloxacino (23) | | 0,125->4 | 0,125 | 4 | 82,6 | 0 | 17,4 |
| Gentamicina (21) | | 1-16 | 2 | 4 | 95,2 | 0 | 4,8 |
| Imipenem (21) | | 0,25-24 | 1 | 4 | 95,2 | 0 | 4,8 |
| Piperacilina-tazobactam (21) | | 4->64 | 16 | >64 | 71,4 | 14,3 | 14,3 |
| Otras especies de <i>Enterobacter</i> (17) | | | | | | | |
| | Ertapenem (17) | 0,006-2 | 0,064 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| <i>P. mirabilis</i> (63) | Ertapenem (63) | 0,002-0,064 | 0,012 | 0,032 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (46) | 0,5->16 | 2 | 8 | 91,3 | 6,5 | 2,2 |
| | Cefotaxima (48) | 0,125->8 | 1 | 2 | 97,9 | 2,1 | 0 |
| | Cefuroxima (45) | 0,5->16 | 4 | 8 | 95,6 | 0 | 4,4 |
| | Ceftazidima (49) | 0,25->16 | 1 | 2 | 95,9 | 2,0 | 2,0 |
| | Ciprofloxacino (50) | 0,032->4 | 0,125 | 2 | 88,0 | 4,0 | 8,0 |
| | Gentamicina (51) | 1->8 | 4 | 8 | 86,3 | 0 | 13,7 |
| <i>P. vulgaris</i> (13) | Ertapenem (13) | 0,006-0,094 | 0,016 | 0,064 | 100 | 0 | 0 |
| <i>M. morgani</i> (52) | Ertapenem (52) | 0,002-2 | 0,016 | 0,125 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (38) | 4->64 | 32 | 64 | 7,9 | 10,5 | 81,6 |
| | Gentamicina (41) | 1-8 | 2 | 4 | 92,7 | 0 | 7,3 |

*Incluida una cepa con alta concentración de cefalosporinasa.

Tabla 1. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y fármacos de comparación frente a patógenos intraabdominales extra-hospitalarios. (Continuación)

| Microorganismo (nº cepas) | Antibiótico (nº cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|---|--------------------------------------|-------------|--------|-------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| <i>K. oxytoca</i> (50) | Ertapenem (50) | 0,004-0,064 | 0,008 | 0,032 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (36) | 0,5->16 | 2 | 12 | 86,1 | 11,1 | 2,8 |
| | Cefotaxima (36) | 0,125-5 | 1 | 1 | 97,2 | 0 | 2,8 |
| | Cefuroxima (38) | 0,5->16 | 8 | 8 | 92,1 | 0 | 7,9 |
| | Ceftazidima (37) | 0,5-2 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (39) | 0,016-2 | 0,12 | 0,25 | 97,4 | 0 | 2,6 |
| | Gentamicina (39) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (37) | 0,125-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Piperacilina-tazobactam (36) | 1->64 | 16 | 32 | 86,1 | 8,3 | 5,6 | |
| <i>K. pneumoniae</i> (10) | Ertapenem (10) | 0,006-0,32 | 0,012 | 0,032 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina (7) | 2-8 | 4 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (8) | 2-8 | 2 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Ampicilina (8) | 8->16 | >16 | >16 | 12,5 | 12,5 | 75,0 |
| | Cefotaxima (8) | 0,5-8 | 1 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (8) | 2-8 | 4 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Ceftazidima (7) | 0,25-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (8) | 0,125-1 | 0,12 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (8) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (7) | 0,25-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Meropenem (7) | 0,25-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 | |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (8) | 0,5/9,5-20/380 | 2/38 | 20/380 | 75,0 | 12,5 | 12,5 | |
| <i>C. freundii</i> (48) | Ertapenem (48) | 0,003-0,75 | 0,012 | 0,25 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (36) | 1->16 | 16 | >16 | 38,9 | 47,2 | 13,9 |
| | Ampicilina (34) | 4->32 | 32 | 32 | 11,8 | 11,8 | 76,5 |
| | Cefotaxima (36) | 0,5->32 | 1 | 32 | 75,0 | 16,7 | 8,3 |
| | Cefuroxima (40) | 1->16 | 8 | >16 | 60,0 | 5,0 | 35,0 |
| | Ceftazidima (37) | 1->16 | 1 | >16 | 75,7 | 0 | 24,3 |
| | Ciprofloxacino (39) | 0,016-2 | 0,12 | 1 | 94,9 | 5,1 | 50,0 |
| | Gentamicina (41) | 1->8 | 2 | 4 | 95,1 | 0 | 4,9 |
| | Imipenem (39) | 0,5->8 | 1 | 2 | 97,4 | 0 | 2,6 |
| | Piperacilina-tazobactam (35) | 1->64 | 16 | 16 | 94,3 | 0 | 5,7 |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (35) | 1/19->4/76 | 2/38 | 4/76 | 85,7 | 5,7 | 8,6 | |
| <i>C. koseri</i> (8) | Ertapenem (8) | 0,003-0,125 | 0,004 | 0,125 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxima (7) | 1-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Ceftazidima (7) | 1-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (6) | 0,125-0,25 | 0,25 | 0,25 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (7) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (6) | 0,25-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (6) | 16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| Otras especies de <i>Citrobacter</i> (6) | Ertapenem (48) | 0,003-0,75 | 0,012 | 0,25 | 100 | 0 | 0 |
| | Ampicilina (5) | 4->16 | >16 | >16 | 20,0 | 0 | 80,0 |
| | Cefotaxima (5) | 0,5-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (6) | 4-16 | 8 | 16 | 83,3 | 16,7 | 0 |
| | Ceftazidima (5) | 1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (6) | 0,125-1 | 0,12 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (6) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (6) | 1-2 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | 1/19-2/38 | 2/38 | 2/38 | 100 | 0 | 0 | |
| <i>S. marcescens</i> (29) | Ertapenem (29) | 0,006-0,38 | 0,016 | 0,064 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (22) | 4->16 | 16 | 16 | 9,1 | 81,8 | 9,1 |
| | Cefotaxima (24) | 0,25->32 | 1 | 32 | 83,3 | 8,3 | 8,3 |
| | Cefuroxima (24) | 4->16 | >16 | >16 | 8,3 | 8,3 | 83,3 |
| | Ceftazidima (23) | 0,05->16 | 1 | 8 | 95,7 | 0 | 4,3 |

Tabla 1. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y fármacos de comparación frente a patógenos intraabdominales extra-hospitalarios. (Continuación)

| Microorganismo (nº cepas) | Antibiótico (nº cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------|-------|--------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| <i>S. marcescens</i> (29) | Ciprofloxacino (22) | 0,125->4 | 0,25 | 2 | 86,4 | 4,5 | 9,1 |
| | Gentamicina (26) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (25) | 0,5->8 | 1 | 4 | 96,0 | 0 | 4,0 |
| | Meropenem (23) | 0,25->8 | 1 | 4 | 95,7 | 0 | 4,3 |
| | Piperacilina-tazobactam (23) | 4-16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (24) | 0,5/9,5->4/>76 | 2/38 | 4/76 | 83,3 | 4,2 | 12,5 |
| <i>S. liquefaciens</i> (3) | Ertapenem (3) | 0,006-0,012 | | | | | |
| | Amoxicilina (2) | 4-8 | | | | | |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (2) | 2-4 | | | | | |
| | Cefotaxima (2) | 1 | | | | | |
| | Cefuroxima (2) | 16->16 | | | | | |
| | Ceftazidima (2) | 1 | | | | | |
| | Gentamicina (2) | 2 | | | | | |
| | Imipenem (2) | 1-4 | | | | | |
| | Meropenem (2) | 1 | | | | | |
| | Piperacilina-tazobactam (2) | 16 | | | | | |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (2) | 2/38 | | | | | | |
| Especies de <i>Providencia</i> (7) | Ertapenem (7) | 0,008-0,047 | 0,023 | 0,047 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina (6) | 2->16 | >16 | >16 | 33,3 | 16,7 | 50,0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (6) | 1->8 | >8 | >8 | 50,0 | 50,0 | 0 |
| | Cefotaxima (5) | 0,5-1 | 0,5 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (6) | 4->16 | >16 | >16 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Ceftazidima (5) | 1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (6) | 0,032->2 | 0,12 | >2 | 83,3 | 0 | 16,7 |
| | Gentamicina (6) | 0,5->8 | 4 | >8 | 83,3 | 0 | 16,7 |
| | Imipenem (6) | 0,5-2 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (5) | 1-4 | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (6) | 0,125-16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | 2/38 | 2/38 | 2/38 | 100 | 0 | 0 | |
| Especies de <i>Aeromonas</i> (7) | Ertapenem (7) | 0,016->32 | 0,38 | >32 | | | |
| | Amoxicilina (6) | 3-16 | 6 | 12 | 83,3 | 16,7 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (7) | 2->16 | 4 | 16 | 71,4 | 14,3 | 14,3 |
| | Cefuroxima (6) | 0,5-16 | 3 | 12 | 83,3 | 16,7 | 0 |
| | Ceftazidima (5) | 0,5-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (5) | 0,05-0,13 | 0,12 | 0,13 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (7) | 0,5->4 | 2 | >4 | 85,7 | 14,3 | 0 |
| | Meropenem (5) | 0,13-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (6) | 1-16 | 1 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (1) | 2/38-20/380 | 2/38 | 20/380 | 2/38 | 60,0 | 40,0 |
| <i>H. alvei</i> (4) | Ertapenem (4) | 0,006-0,064 | 0,047 | 0,064 | | | |
| | Amoxicilina (3) | 4->16 | >16 | >16 | 33,3 | 0 | 66,7 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (4) | 2->32 | 16 | >32 | 50,0 | 25,0 | 25,0 |
| | Ampicilina (3) | 4->16 | 16 | >16 | 33,3 | 0 | 66,7 |
| | Aztreonam (3) | 1-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefazolina (3) | 8->16 | >16 | >16 | 33,3 | 0 | 66,7 |
| | Cefotaxima (4) | 0,5-8 | 4 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (4) | 8->16 | 16 | >16 | 50,0 | 25,0 | 25,0 |
| | Ceftazidima (3) | 1->16 | 8 | >16 | 66,7 | 0 | 33,3 |
| | Ciprofloxacino (3) | 0,125-1 | 0,12 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (4) | 2-4 | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (4) | 1-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (4) | 1-4 | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina (3) | 16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (3) | 16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (4) | 2/38 | 2/38 | 2/38 | 100 | 0 | 0 |

Continúa

Tabla 1. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y fármacos de comparación frente a patógenos intraabdominales extra-hospitalarios. (Continuación)

| Microorganismo (nº cepas) | Antibiótico (nº cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|--|--------------------------------------|-------------|-------|-------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| <i>P. agglomerans</i> (1) | Ertapenem (1) | 0,008 | | | | | |
| | Amoxicilina (1) | 4 | | | | | |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (1) | 2 | | | | | |
| | Ampicilina (1) | 4 | | | | | |
| | Cefazolina (1) | 8 | | | | | |
| | Cefotaxima (1) | 1 | | | | | |
| | Cefuroxima (1) | 4 | | | | | |
| | Ceftazidima (1) | 1 | | | | | |
| | Ciprofloxacino (1) | 0,12 | | | | | |
| | Levofloxacino (1) | 0,25 | | | | | |
| | Gentamicina (1) | 2 | | | | | |
| | Imipenem (1) | 1 | | | | | |
| | Meropenem (1) | 1 | | | | | |
| | Piperacilina-tazobactam (1) | 16 | | | | | |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (1) | 2/38 | | | | | |
| Especies de <i>Pseudomonas</i> (93) | Ertapenem (93) | 0,002->32 | 4 | >32 | | | |
| | Ceftazidima (77) | 1->16 | 2 | 16 | 83,1 | 7,8 | 9,1 |
| | Gentamicina (75) | 1->16 | 4 | 16 | 77,3 | 0 | 22,7 |
| | Imipenem (71) | 0,5->8 | 1 | 8 | 87,3 | 4,2 | 8,5 |
| | Meropenem (70) | 0,125->8 | 1 | 4 | 95,7 | 1,4 | 2,9 |
| Otros BGNNF (4) | Ertapenem (4) | 0,002->32 | 6 | >32 | | | |
| <i>H. parainfluenzae</i> (1) | Ertapenem (1) | 0,016 | | | | | |
| Grampositivos | | | | | | | |
| <i>S. anginosus</i> (44) | Ertapenem (44) | 0,002-0,25 | 0,094 | 0,25 | 100 | 0 | 0 |
| <i>S. viridans</i> (37) | Ertapenem (37) | 0,002-1,5 | 0,094 | 0,5 | 97,3 | 0 | 2,7 |
| Otros estreptococos (5) | Ertapenem (5) | 0,012-0,125 | 0,094 | 0,125 | 100 | 0 | 0 |
| | Penicilina (4) | 0,12 | 0,12 | 0,12 | 100 | 0 | 0 |
| <i>E. faecalis</i> (27) | Ertapenem (27) | 0,002->32 | 6 | 24 | | | |
| | Ampicilina (26) | 0,25->16 | 1 | 4 | 92,3 | 0 | 7,7 |
| <i>E. faecium</i> (11) | Ertapenem (11) | 0,125->32 | 16 | >32 | | | |
| | Ampicilina (11) | 0,25->16 | 16 | >16 | 54,5 | 0 | 45,5 |
| Otros enterococos (5) | Ertapenem (5) | 0,25-12 | 6 | 12 | | | |
| | Ampicilina (5) | 0,05-0,5 | 0,5 | 0,5 | 100 | 0 | 0 |
| <i>S. aureus</i> (2) | Ertapenem (2) | 0,125-0,19 | | | | | |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (2) | 2 | | | | | |
| | Gentamicina (2) | 2 | | | | | |
| | Levofloxacino (2) | 0,5 | | | | | |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (2) | 1/19 | | | | | |
| SARM (1) | Ertapenem (1) | 16 | | | | | |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (1) | >8 | | | | | |
| | Gentamicina (1) | 2 | | | | | |
| | Levofloxacino (1) | >4 | | | | | |
| | Penicilina (1) | >4 | | | | | |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (1) | 1/19 | | | | | |
| <i>L. monocytogenes</i> (2) | Ertapenem (2) | 0,25-0,38 | | | | | |
| Especies de | | | | | | | |
| <i>Corynebacterium</i> (1) | Ertapenem (1) | 16 | | | | | |
| | Ampicilina (1) | 0,12 | | | | | |
| | Cefotaxima (1) | 0,06 | | | | | |
| | Ciprofloxacino (1) | >4 | | | | | |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (1) | >2/>38 | | | | | |

Tabla 2. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y otros fármacos frente a patógenos respiratorios extrahospitalarios.

| Microorganismo (nº cepas) | Antibiótico (nº cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| Gramnegativos | | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> * (208) | Ertapenem (208) | 0,002->32 | 0,047 | 0,25 | 96,6 | 0 | 3,4 |
| Otros <i>Haemophilus</i> (7) | Ertapenem (7) | 0,008->32 | 0,047 | >32 | 85,7 | 0 | 14,3 |
| <i>M. catarrhalis</i> (41) | Ertapenem (41) | 0,002-6 | 0,003 | 0,008 | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> (140) | Ertapenem (140) | 0,002-0,75 | 0,008 | 0,064 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxima (104) | 0,006->8 | 1 | 8 | 97,1 | 1,9 | 1 |
| | Cefuroxima (106) | 0,5->16 | 4 | 8 | 91,5 | 3,8 | 4,7 |
| | Ceftazidima (101) | 0,25->16 | 1 | 1 | 96,0 | 1,0 | 3,0 |
| | Ciprofloxacino (100) | 0,016->2 | 0,12 | 1 | 96,9 | 1,0 | 2,0 |
| | Gentamicina (108) | 0,25->16 | 2 | 4 | 95,4 | 0 | 4,6 |
| | Imipenem (99) | 0,025->32 | 1 | 2 | 98,0 | 0 | 2,0 |
| Otras <i>Klebsiella</i> (4) | Ertapenem (4) | 0,006-0,047 | 0,008 | 0,047 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina (3) | 4 | – | – | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (4) | 2-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Ampicilina (3) | 16->16 | – | – | 0 | 33,3 | 66,7 |
| | Aztreonam (3) | 1-4 | – | – | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxima (4) | 0,5-1 | 0,5 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (3) | 4-8 | – | – | 100 | 0 | 0 |
| | Ceftazidima (3) | 0,25-1 | – | – | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (4) | 0,125-0,25 | 0,12 | 0,25 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (4) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (4) | 0,25-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (3) | 0,5-4 | – | – | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (4) | 8-16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (4) | 2/38 | 2/38 | 2/38 | 100 | 0 | 0 |
| <i>E. coli</i> (9) | Ertapenem (9) | 0,004-0,32 | 0,008 | 0,032 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina (8) | 2-32 | 12 | 32 | 50,0 | 25,0 | 25,0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (9) | 4-128 | 16 | 128 | 44,4 | 33,3 | 22,2 |
| | Ampicilina (9) | 1-32 | 32 | 32 | 33,3 | 0 | 66,7 |
| | Cefotaxima (9) | 0,5-8 | 1 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefuroxima (9) | 4-64 | 8 | 64 | 55,6 | 22,2 | 22,2 |
| | Ceftazidima (7) | 0,25-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (9) | 0,125-8 | 1 | 8 | 66,7 | 0 | 33,3 |
| | Gentamicina (9) | 1-8 | 4 | 8 | 77,8 | 0 | 22,2 |
| | Piperacilina (7) | 4-128 | 32 | 128 | 42,9 | 42,9 | 14,3 |
| | Piperacilina-tazobactam (7) | 4->64 | 8 | >64 | 85,7 | 0 | 14,3 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (9) | 2/38->320/>6400 | 12/228 | >320/>6400 | 44,4 | 11,1 | 44,4 |
| | Especies de <i>Enterobacter</i> (6) | Ertapenem (6) | 0,012-0,19 | 0,032 | 0,19 | 100 | 0 |
| Amoxicilina (5) | | >16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| Amoxicilina-ácido clavulánico (5) | | >8 | >8 | >8 | 0 | 100 | 0 |
| Cefotaxima (5) | | 0,5-8 | 2 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| Ciprofloxacino (5) | | 0,25-1 | 0,5 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Imipenem (5) | | 0,5-2 | 1 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Piperacilina-tazobactam (5) | | 8-16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | | 2/38 | 2/38 | 2/38 | 100 | 0 | 0 |
| <i>S. marcescens</i> (5) | Ertapenem (5) | 0,012-0,023 | 0,016 | 0,023 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina (4) | >16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (5) | 16->16 | 16 | >16 | 0 | 80,0 | 20,0 |
| | Ampicilina (5) | >16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Cefotaxima (5) | 0,5-8 | 1 | 8 | 100 | 0 | 0 |

*Incluidas dos cepas con producción de betalactamasas.

Tabla 2. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y otros fármacos frente a patógenos respiratorios extrahospitalarios (Continuación).

| Microorganismo (nº cepas) | Antibiótico (nº cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|---|--------------------------------------|----------------|----------|--------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| <i>S. marcescens</i> (5) | Cefuroxima (5) | >16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Ceftazidima (4) | 0,25-8 | 1 | 8 | 100 | 0 | 0 |
| | Gentamicina (5) | 1-4 | 2 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Imipenem (4) | 0,25-1 | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (5) | 1-4 | 1 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (5) | 8-16 | 16 | 16 | 100 | 0 | 0 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | 2/38 | 2/38 | 2/38 | 100 | 0 | 0 |
| Otras enterobacterias (4) | Ertapenem (4) | 0,006-0,012 | 0,008 | 0,012 | 100 | 0 | 0 |
| | Amoxicilina (4) | 8->16 | >16 | >16 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (4) | 4->8 | 8 | >8 | 75,0 | 25,0 | 0 |
| | Ampicilina (3) | 8->16 | - | - | 66,7 | 0 | 33,3 |
| | Cefotaxima (4) | 1->8 | 8 | 8 | 75,0 | 25,0 | 0 |
| | Cefuroxima (3) | 4->16 | - | - | 66,7 | 0 | 33,3 |
| | Ceftazidima (3) | 1-8 | - | - | 100 | 0 | 0 |
| | Ciprofloxacino (4) | 0,125->4 | >4 | >4 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Gentamicina (4) | 4-8 | 4 | 8 | 75,0 | 0 | 75,0 |
| | Imipenem (4) | 1-4 | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| | Meropenem (3) | 1-4 | - | - | 100 | 0 | 0 |
| | Piperacilina-tazobactam (3) | 16->64 | - | - | 66,7 | 0 | 33,3 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (4) | 2/38->4/>76 | 2/38 | >4/>76 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | <i>B. bronchiseptica</i> (1) | Ertapenem (1) | 0,023 | | | | |
| Amoxicilina (1) | | 4 | | | | | |
| Amoxicilina-ácido clavulánico (1) | | 2 | | | | | |
| Ampicilina (1) | | 4 | | | | | |
| Cefotaxima (1) | | >4 | | | | | |
| Cefuroxima (1) | | >16 | | | | | |
| Ciprofloxacino (1) | | 0,12 | | | | | |
| Gentamicina (1) | | 2 | | | | | |
| Imipenem (1) | | 1 | | | | | |
| Meropenem (1) | | 1 | | | | | |
| Piperacilina-tazobactam (1) | | 16 | | | | | |
| Trimetoprima-sulfametoxazol (1) | | 2/38 | | | | | |
| Especies de <i>Pseudomonas</i> (13) | | Ertapenem (13) | 0,064-16 | 8 | 16 | | |
| | Ceftazidima (12) | 0,05-64 | 1 | 4 | 91,7 | 0 | 8,3 |
| | Gentamicina (10) | 2-8 | 8 | 8 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Imipenem (11) | 0,25->8 | 1 | >8 | 81,8 | 0 | 18,2 |
| | Meropenem (11) | 1->8 | 1 | >8 | 63,6 | 9,1 | 27,3 |
| Especies de <i>Acinetobacter</i> (6) | Ertapenem (6) | 1->32 | >32 | >32 | | | |
| | Gentamicina (5) | 2->8 | >8 | >8 | 40,0 | 0 | 60,0 |
| | Imipenem (5) | 1->8 | 8 | >8 | 40,0 | 40,0 | 20,0 |
| | Meropenem (5) | 1->8 | 8 | >8 | 40,0 | 40,0 | 20,0 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | 2/38->4/>76 | 4/76 | >4/>76 | 40,0 | 20,0 | 40,0 |
| <i>S. maltophilia</i> (6) | Ertapenem (6) | 8->32 | 16 | >32 | | | |
| | Ceftazidima (5) | >16 | >16 | >16 | 0 | 0 | 100 |
| | Ciprofloxacino (5) | 4->4 | >4 | >4 | 0 | 0 | 100 |
| | Gentamicina (5) | 8->8 | 8 | >8 | 0 | 0 | 100 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | 2/38->4/>76 | 2/38 | >4/>76 | 60,0 | 0 | 40,0 |
| Especies de <i>Alcaligenes</i> (1) | Ertapenem (1) | 1,5 | | | | | |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (1) | >8 | | | | | |
| | Ceftazidima (1) | 2 | | | | | |
| | Gentamicina (1) | 4 | | | | | |

Tabla 2. Actividades comparativas *in vitro* de ertapenem y otros fármacos frente a patógenos respiratorios extrahospitalarios (Continuación).

| Microorganismo (n° cepas) | Antibiótico (n° cepas estudiadas) | CMI (mg/l) | | | Sensibles (%) | Intermedias (%) | Resistentes (%) |
|---|--------------------------------------|------------------|-------|--------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | Límites | 50% | 90% | | | |
| Especies de <i>Alcaligenes</i> (1) | Imipenem (1) | 1 | | | | | |
| | Meropenem (1) | 1 | | | | | |
| | Piperacilina-tazobactam (1) | 16 | | | | | |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (1) | 4/76 | | | | | |
| Grampositivos | | | | | | | |
| <i>S. pneumoniae</i> sensible penicilina (380) | Ertapenem (380) | 0,002-0,75 | 0,008 | 0,125 | 100 | 0 | 0 |
| <i>S. pneumoniae</i> intermedio penicilina (118) | Ertapenem (118) | 0,002-0,75 | 0,125 | 0,5 | 100 | 0 | 0 |
| | Cefotaxima (108) | 0,006-1 | 0,25 | 0,5 | 100 | 0 | 0 |
| <i>S. pneumoniae</i> resistente penicilina (58) | Ertapenem (58) | 0,003-6 | 0,125 | 0,5 | 96,6 | 0 | 3,4 |
| | Cefotaxima (57) | 0,032-45 | 1 | 42 | 56,1 | 8,8 | 35,1 |
| | Levofloxacino (41) | 0,5-35 | 8 | 29 | 41,5 | 4,9 | 53,7 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (44) | 0,25/4,75->2/>38 | 2/38 | >2/>38 | 9,1 | 43,2 | 47,7 |
| Otros estreptococos (10) | Ertapenem (10) | 0,004-0,125 | 0,006 | 0,125 | 100 | 0 | 0 |
| <i>S. aureus</i> (122) | Ertapenem (122) | 0,002->32 | 0,19 | 0,5 | 95,1 | 0 | 4,9 |
| | Gentamicina (93) | 0,5->8 | 2 | 4 | 93,5 | 0 | 6,5 |
| <i>S. aureus</i> con betalactamasas (6) | Ertapenem (6) | 0,19->32 | >32 | >32 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Gentamicina (6) | 2->8 | >8 | >8 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Levofloxacino (6) | 0,5->4 | >4 | Z4 | 50,0 | 0 | 50,0 |
| | Penicilina (6) | 4->8 | >8 | >8 | 0 | 0 | 100 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (6) | 1/19 | 1/19 | 1/19 | 100 | 0 | 0 |
| SARM* (12) | Ertapenem (12) | 0,002->32 | 3 | >32 | 50,0 | 8,3 | 41,7 |
| | Gentamicina (10) | 0,5->8 | 4 | >8 | 80,0 | 0 | 20,0 |
| | Penicilina (9) | 8->8 | >8 | >8 | 0 | 0 | 100 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (10) | 0,5/9,5->2/>38 | 2/38 | >2/>38 | 80,0 | 20,0 | 0 |
| <i>S. aureus</i> coagulasa negativos (11) | Ertapenem (11) | 0,064->32 | 0,5 | >32 | 68,8 | 0 | 31,3 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (8) | 2-8 | 2 | 8 | 87,5 | 0 | 12,5 |
| | Gentamicina (9) | 0,5->8 | 2 | >8 | 77,8 | 0 | 22,2 |
| | Penicilina (9) | 0,125->8 | 4 | >8 | 11,1 | 0 | 88,9 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (9) | 1/19->2/>38 | 1/19 | >2/>38 | 77,8 | 22,2 | 0 |
| <i>S. aureus</i> coagulasa negativos con betalactamasas (5) | Ertapenem (5) | 0,25->32 | >32 | >32 | 20,0 | 0 | 80,0 |
| | Amoxicilina-ácido clavulánico (5) | 2->8 | 4 | 8 | 60,0 | 0 | 40,0 |
| | Gentamicina (5) | 2->8 | >8 | >8 | 20,0 | 0 | 80,0 |
| | Levofloxacino (5) | 0,5->4 | >4 | >4 | 20,0 | 0 | 80,0 |
| | Penicilina (5) | >8 | >8 | >8 | 0 | 0 | 100 |
| | Trimetoprima-sulfametoxazol (5) | 1/19->2/>38 | 2/38 | >2/>38 | 60,0 | 40,0 | 0 |
| Especies de <i>Corynebacterium</i> (4) | Ertapenem (4) | 0,006-0,125 | 0,032 | | | | |
| <i>E. faecium</i> (1) | Ertapenem (1) | 16 | | | | | |
| | Ampicilina (1) | >4 | | | | | |
| | Levofloxacino (1) | >4 | | | | | |

*Incluida una cepa de *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina.

DISCUSIÓN

Puesto que la aprobación del ertapenem por la FDA y la EMEA es reciente, la fabricación de sistemas comerciales para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos que incorporen el ertapenem es también bastante reciente y todavía en fase de desarrollo. A falta de sistemas comercializados específicos para el estudio de la sensibilidad, se recomendó utilizar antibióticos “sustitutos” para predecir con fiabilidad la sensibilidad al ertapenem mediante pruebas de CMI; estos sustitutos son el imipenem para las enterobacterias y los anaerobios, la oxacilina para los estafilococos y la penicilina para los estreptococos (9). Sin embargo, la recomendación de emplear antibióticos sustitutos para predecir la sensibilidad al ertapenem mediante pruebas de CMI no debería remplazar a la prueba de sensibilidad específica al ertapenem, ya que el uso de imipenem para predecir los resultados con ertapenem puede tener limitaciones (9). En primer lugar, a partir de los resultados con imipenem no se puede predecir con fiabilidad la poca frecuente existencia de enterobacterias resistentes al ertapenem. En segundo lugar, un resultado de resistencia o sensibilidad intermedia al imipenem no es muy predictivo de resistencia al ertapenem. Por último, no se puede predecir la sensibilidad al ertapenem de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina ni de cepas de estreptococos *viridans* resistentes o con sensibilidad intermedia a la penicilina (9).

En la actualidad está comercializada la prueba *E-test*® para comprobar la actividad del ertapenem *in vitro*. La evaluación de las tiras reactivas *E-test*® ha proporcionado resultados que concuerdan bien con los del método de referencia de microdilución en caldo (10). Por tanto, el *E-test*® se consideró como un método excelente para evaluar la actividad *in vitro* del ertapenem en una gama de cepas bacterianas clínicas aerobias y facultativas procedentes de pacientes con infecciones extrahospitalarias en nuestro estudio, diseñado con el fin de definir un patrón de sensibilidad basal al ertapenem en los hospitales participantes, con vistas a estudios posteriores de vigilancia. En conjunto, los resultados obtenidos concuerdan con los de publicaciones previas (10-19) y refuerzan la noción de que el ertapenem es un antibiótico de amplio espectro (6).

En general se observó una gran actividad frente a las enterobacterias. En otras publicaciones se ha apreciado que especies de *Enterobacter*, *E. cloacae* en particular, muestran tasas relativamente significativas de resistencia al ertapenem (10, 17). En el presente estudio, sin embargo, la mayor parte de las cepas de *Enterobacter* fueron sensibles al ertapenem (tasa de sensibilidad de *E. cloacae*, 98%) y a los carbapenémicos del grupo II. El ertapenem, al igual que los carbapenémicos del grupo II, mantuvo su actividad fren-

te a la mayoría de los microorganismos en que se dedujo que poseían betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o betalactamasas inducibles, lo que indica estabilidad frente a betalactamasas críticas. La aparición de resistencia a los carbapenémicos en las enterobacterias relacionada con el uso creciente de ertapenem parece poco probable, como demuestra su continua rareza muchos años después del lanzamiento y el amplio uso de imipenem y meropenem (20, 21). La hiperproducción de betalactamasas AmpC y BLEE puede conferir resistencia al carbapenémico si se combina con una impermeabilidad extrema (22, 23). Como las mutaciones de permeabilidad aparecen con facilidad *in vitro*, de ello se deduce que tales mutantes deben ser contraseleccionados *in vivo*, quizá debido a los costes que supone para estar en plena forma, ya que la impermeabilidad puede impedir la nutrición (10). En cualquier caso, es preciso vigilar cuidadosamente los efectos del ertapenem sobre la ecología microbiana.

El ertapenem también fue muy activo frente a la mayor parte de las bacterias piógenas habituales causantes de infecciones de vías respiratorias bajas. A diferencia de las publicaciones de otros autores (15, 18, 24-26), en las que el ertapenem tenía valores de CMI₉₀ de 2 mg/ml para *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, en las 58 cepas de *S. pneumoniae* totalmente resistentes a la penicilina de nuestro estudio la CMI₉₀ de ertapenem fue de 0,5 mg/l y se consideró que el 96,6% de las cepas eran sensibles al ertapenem, lo que indica la utilidad de este fármaco contra *S. pneumoniae*, incluso cuando la actividad de la penicilina está disminuida.

Al igual que en otros informes publicados (10, 11, 18, 27, 28), el ertapenem tuvo poca actividad frente a enterococos y BGNMF. Esto motiva que el espectro de actividad antimicrobiana del ertapenem sea algo más específico que los del imipenem y el meropenem. Se podría argumentar, por tanto, que el uso de ertapenem mitigaría la presión de selección de mutantes de *P. aeruginosa* con resistencia cruzada a los carbapenémicos (20). Aunque el ertapenem pueda seleccionar mutantes de *P. aeruginosa* con resistencia cruzada al imipenem y al ertapenem *in vitro*, las concentraciones selectivas sólo permanecen un tiempo muy breve *in vivo*, lo que va en contra de la selección en el paciente en condiciones clínicas (29). Esta conclusión farmacodinámica concuerda con la observación de que la selección de *P. aeruginosa* resistente al imipenem fue poco frecuente en los pacientes con infecciones intraabdominales tratados con ertapenem (30, 31). También aquí se necesitan nuevas investigaciones para establecer si la selección de resistencia cruzada a los carbapenémicos por parte del ertapenem puede tener algún significado clínico.

Estudios farmacocinéticos en seres humanos han demostrado que la concentración plasmática media de ertapenem total en voluntarios adultos sanos que recibieron una dosis intravenosa de 1 g alcanzó un máximo de ~150 mg/l, para descender de forma constante hasta ~1 a 2 mg/l a las 24 horas (32). Esto parece aceptable según la opinión de que las concentraciones de los carbapenémicos deben mantenerse por encima de la CMI durante algo menos del 40% del intervalo entre dosis requerido para otros betalactámicos (33). Es de señalar que la concentración mínima de ertapenem total está por encima de las CMI₉₀ de todos los patógenos sensibles (véanse las Tablas 1 y 2). Otros estudios farmacocinéticos han demostrado una penetración adecuada de ertapenem en los órganos intraabdominales (34) y en diferentes compartimentos pulmonares (35), con concentraciones hícticas superiores a la CMI₉₀ de las bacterias sensibles identificadas en infecciones intraabdominales y en neumonía extrahospitalaria. En concordancia con los estudios clínicos (1-5), estos resultados farmacocinéticos apoyan la utilización de ertapenem en el tratamiento de las infecciones intraabdominales y de la neumonía extrahospitalarias.

A pesar de todo, algunos autores han recomendado precaución basándose en las concentraciones de fármaco libre cuando se tratan infecciones por neumococos con CMI >1 mg/l (20). Es interesante señalar que algunos autores han realizado evaluaciones del ertapenem frente a colecciones de *S. pneumoniae* con diversas características de resistencia (incluidas cepas resistentes a la penicilina) y han observado que este antibiótico fue bactericida frente a estos microorganismos (25, 36, 37). Asimismo, los resultados de ensayos clínicos con ertapenem en el tratamiento de infecciones neumocócicas demostraron respuestas clínicas y bacteriológicas favorables, incluso en cepas no sensibles a la penicilina (38).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Aunque el *E-test*[®] es un método habitual para la determinación de la CMI de diferentes antibióticos en muchos laboratorios de microbiología clínica, todavía no está aceptado como método de referencia. Existen informes acerca de que con imipenem, y en menor grado con meropenem, en ocasiones puede sobrevalorar la CMI en uno o dos pasos de dilución (39). El *E-test*[®] para ertapenem parece tener menos problemas metodológicos y hasta la fecha no se han publicado errores sistemáticos (10); también es posible que las cepas estudiadas sólo representen la parte más visible y seleccionada de los patógenos causantes de infecciones intraabdominales y de las vías respiratorias bajas; y por último, debería señalarse que la clasificación de las cepas bacterianas como extrahospitalarias sólo se basó en el momento de

la obtención de la muestra para cultivo. La falta de datos de diagnóstico primario puede haber dado origen a una clasificación errónea de algunas cepas. Además, no se caracterizaron los mecanismos de resistencia al ertapenem en las cepas con sensibilidad disminuida al fármaco.

En resumen, cuando se estudió frente a cepas clínicas de infecciones extrahospitalarias (como infecciones intraabdominales y de vías respiratorias bajas), el ertapenem resultó muy activo *in vitro* y superior a los otros fármacos en estudio en lo que respecta a su potencia frente a las enterobacterias, pero tuvo poca actividad *in vitro* frente a BGNNF. También fue muy activo contra las bacterias piógenas aisladas más a menudo en pacientes con infecciones de las vías respiratorias bajas. Los valores de CMI de ertapenem frente a los patógenos sensibles aislados con más frecuencia fueron menores que la media de las concentraciones plasmáticas de ertapenem total con la dosis recomendada de 1 g durante al menos 24 horas, el intervalo de administración recomendado. Las excepciones fueron enterococos, SARM y BGNNF, que constituyen una causa poco frecuente de infecciones extrahospitalarias intraabdominales y de las vías respiratorias bajas.

AGRADECIMIENTOS

Merck Sharp & Dohme de España financió este estudio. C.S-R., E.R y J.G.E. son empleados de Merck Sharp & Dohme de España.

Participaron en este estudio los siguientes investigadores y hospitales principales: *Andalucía*: Dr. P.M. Nava (Hospital Torrecárdenas, Almería), Dr. J. García (Hospital Puerta del Mar, Cádiz), Dr. S. Pérez (Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz), Dr. M. Casal (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Dr. G. Piédrola (Hospital Universitario San Cecilio, Granada), Dr. M. de la Rosa (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), Dr. L. Pascual (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva), Dr. A. Pascual (Hospital Virgen Macarena, Sevilla), Dr. S. Bernal (Hospital Ntra. Sra. de Valme, Sevilla), Dr. L. Merino (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), Dr. A. Pinedo (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga), Dr. C. Carazo y Dr. I. Cuesta (Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén), Dr. L. Calbo (Hospital Comarcal del S.A.S., Jérez de la Frontera); *Aragón*: Dr. M. Ferrero (Hospital General San Jorge, Huesca), Dr. I. Ramírez (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), Dr. M.J. Revillo (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); *Asturias*: Dr. A. Fleites (Hospital General de Asturias, Oviedo), Dr. M. Lantero (Hospital Virgen de Covadonga, Oviedo), Dr. M.D. de Miguel (Hospital de Cabueñes, Gijón); *Cana-*

rias: Dr. B. Lafarga (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), Dr. A. Martín (Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria), Dr. A. Moreno (Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria, Tenerife), Dr. A. Sierra (Hospital Universitario de La Laguna, Tenerife); *Cantabria*: Dr. C. Fernández (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), Dr. M.P. Ruiz (Hospital de Sierrallana, Torrelavega); *Castilla-La Mancha*: Dr. P. Robles (Hospital General de Albacete, Albacete), Dr. S. Brea (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Dr. M.D. Romero (Hospital Ntra. Sra. de Alarcos, Ciudad Real); *Castilla y León*: Dr. E. Ojeda (Hospital General Yagüe, Burgos), Dr. R. Landínez (Hospital Clínico Universitario, Valladolid), Dr. A. Alberte (Hospital Río Hortega, Valladolid), Dr. S. García (Hospital General de Segovia, Segovia); *Cataluña*: Dr. J.M. Lourdes (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona), Dra. B. Mirelis (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Dr. F. Marco (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona), Dr. F. Ballester (Hospital Sant Joan, Reus), Dr. C. Alonso (Hospital de la Creu Roja, L'Hospitalet de Llobregat), Dr. F. Gómez (Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona), Dr. J. Lite (Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa), Dr. M. García (Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida); *Comunidad Valenciana*: Dr. A. Lloret (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia), Dr. J.M. Nogueira (Hospital Doctor Peset, Valencia), Dr. M. Gobernado (Hospital Universitario La Fe, Valencia), Dr. E. Cascales (Hospital General de Elche, Elche), Dr. M.C. Blesa (Hospital General Universitario, Alicante); *Extremadura*: Dr. J. Viñuelas (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres), Dr. J. Moreno (Hospital de Mérida, Mérida), Dr. R. Sánchez (Hospital de Llerena, Badajoz), Dr. J. Blanco (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); *Galicia*: Dr. P.A. Romero (Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela), Dr. R. Villanueva (Hospital Juan Canalejo, La Coruña), Dr. I. Otero (Hospital Xeral-Cíes, Vigo), Dr. P. Álvarez (Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra), Dr. M.I. Paz (Hospital Ntra. Sra. del Cristal, Orense), Dr. G. Esteban y Dr. B. Fernández (Hospital Sta. María Naï, Orense); *La Rioja*: Dr. M.J. Castañares (Hospital San Millán, Logroño); *Madrid*: Dr. M.T. Beltrán (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares), Dr. A. Delgado-Iribarren (Fundación Hospital de Alcorcón, Alcorcón), Dr. M. Sánchez (Hospital de Getafe, Getafe), Dr. I. Wilhelmi (Hospital Severo Ochoa, Leganés), Dr. A. Gutiérrez (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Dr. F. Chaves (Hospital 12 de Octubre, Madrid), Dr. J.M. López-Brea (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid), Dr. P. Mendaza (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); *Región de Murcia*: Dr. J. Ruiz (Hospital Virgen Arrixaca, Murcia), Dr. A. Menasalvas (Hospital Morales Meseguer, Murcia);

Navarra: Dr. L. Torroba (Hospital Virgen del Camino, Pamplona), Dr. J. Leiva (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); *País Vasco*: Dr. J.M. García (Hospital de Donostia, San Sebastián).

Correspondencia: Dr. C. Sanz-Rodríguez, Dpto. de Investigación Clínica, Merck Sharp & Dohme de España, S.A., c/ Josefa Valcárcel nº 38, 28037 Madrid. Tfno.: 91-321-0886. Fax: 91-321-0616. e-mail: cesar_sanzrodriguez@merck.com

BIBLIOGRAFÍA

- Solomkin, J.S., Yellin, A.E., Rotstein, O.D. y cols. *Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial*. Ann Surg 2003; 237: 235-245.
- Yellin, A.E., Hassett, J.M., Fernández, A. y cols. *Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 165-173.
- De la Pena, A.S., Asperger, W., Köckerling, F. y cols. *Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin/tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention*. J Gastrointest Surg 2006; 10: 567-574.
- Ortiz-Ruiz, G., Caballero-López, J., Friedland, I.R. y cols. *A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1076-1083.
- Vetter, N., Cambroner-Hernández, E., Rohlf, J. y cols. *A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia*. Clin Ther 2002; 24: 1770-1785.
- Keating, G.M., Perry, C.M. *Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections*. Drugs 2005; 65: 2151-2178.
- Shah, P.M., Isaacs, R.D. *Ertapenem, the first of a new group of carbapenems*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 538-542.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne (PA), 2005; M100-S15.
- Friedland, I.R., Isaacs, R., Mixson, L.A. y cols. *Use of surrogate antimicrobial agents to predict susceptibility to ertapenem*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43: 61-64.
- Livermore, D.M., Carter, M.W., Bagel, S. y cols. *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1860-1867.
- Pelak, B.A., Woods, G.L., Teppler, H. y cols. *Comparative in-vitro activities of ertapenem against aerobic bacterial pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections*. J Chemother 2002; 14: 227-233.
- Rossi, F., Baquero, F., Hsueh, P.R. y cols. *In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 205-210.

13. Baquero, F., Cercenado, E., Cisterna, R. y cols. *Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de Enterobacteriaceae causantes de infecciones intraabdominales en España: Resultados del estudio SMART 2003*. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 51-59.
14. Hicks, P.S., Pelak, B., Woods, G.L. y cols. *Comparative in vitro activity of ertapenem against bacterial pathogens isolated from patients with lower respiratory tract infections*. Clin Microbiol Infection 2002; 8: 753-757.
15. Hilliard, N.J., Johnson, C.N., Armstrong, S.H. y cols. *In vitro activity of ertapenem (MK-0826) against multi-drug resistant Streptococcus pneumoniae compared with 13 other antimicrobials*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 136-140.
16. Decusser, J.W., Methlouthi, I., Pina, P. y cols. *In vitro activity of ertapenem against bacteraemic pneumococci: Report of a French multicentre study including 339 strains*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 396-398.
17. Fraenkel, C.J., Ullberg, M., Bernander, S. y cols. *In vitro activities of three carbapenems against recent bacterial isolates from severely ill patients at Swedish hospitals*. Scand J Infect Dis 2006; 38: 853-859.
18. Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centres*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1915-1918.
19. Loza, E., Morosini, M.I., Cantón, R. y cols. *Actividad comparativa in vitro de ertapenem frente a bacterias aerobias y anaerobias*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 209-215.
20. Livermore, D.M., Sefton, A.M., Scott, G.M. *Properties and potential of ertapenem*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 331-344.
21. Livermore, D.M. *The threat from the pink corner*. Ann Med 2003; 35: 226-234.
22. Woodford, N., Dallow, J.W., Hill, R.L. y cols. *Ertapenem resistance among Klebsiella and Enterobacter submitted in the UK to a reference laboratory*. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 456-459.
23. Elliott, E., Brink, A.J., Van Greune, J. y cols. *In vivo development of ertapenem resistance in a patient with pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae with an extended-spectrum beta-lactamase*. Clin Infect Dis 2006; 42: 95-98.
24. Jones, R.N. *In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains*. J Chemother 2001; 13: 363-376.
25. Marchese, A., Gualco, L., Schito, A.M. y cols. *In vitro activity of ertapenem against selected respiratory pathogens*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 944-951.
26. Gómez-Garcés, J.L., Alós, J.I., Alhambra, A. y cols. *Actividad de ertapenem y otros 19 antimicrobianos frente a Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae aislados del tracto respiratorio resistentes a betalactámicos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 67-70.
27. Jones, R.N., Huynh, H.K., Biedenbach, D.J. y cols. *Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: Comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 144-154.
28. Reynolds, R., Potz, N., Colman, M. y cols. *Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: The BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 1018-1032.
29. Livermore, D.M., Mushtaq, S., Warner, M. *Selectivity of ertapenem for Pseudomonas aeruginosa mutants cross-resistant to other carbapenems*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 306-311.
30. Dinubile, M.J., Friedland, I., Chan, C.Y. y cols. *Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: Observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 443-449.
31. DiNubile, M.J., Chow, J.W., Satishchandran, V. y cols. *Acquisition of resistant bowel flora during a double-blind randomized clinical trial of ertapenem versus piperacillin-tazobactam therapy for intraabdominal infections*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3217-3221.
32. Majumdar, A.K., Musson, D.G., Birk, K.L. y cols. *Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3506-3511.
33. Craig, W.A. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10.
34. Wittau, M., Wagner, E., Kaever, V. y cols. *Intraabdominal tissue concentration of ertapenem*. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 312-316.
35. Burkhardt, O., Majcher-Peszynska, J., Borner, K. y cols. *Penetration of ertapenem into different pulmonary compartments of patients undergoing lung surgery*. J Clin Pharmacol 2005; 45: 659-665.
36. Pankuch, G.A., Davies, T.A., Appelbaum, P.C. y cols. *Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 42-46.
37. Zhanel, G.G., Derkatch, S., Laing, N. y cols. *Pharmacodynamic activity of ertapenem versus penicillin-susceptible and penicillin-non-susceptible Streptococcus pneumoniae using an in vitro model*. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 144-147.
38. Ortiz-Ruiz, G., Vetter, N., Isaacs, R. y cols. *Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: Combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies*. J Antimicrob Chemother 2004; 53 (Suppl. S2): ii59-ii66.
39. Steward, C.D., Mohammed, J.M., Swenson, J.M. y cols. *Antimicrobial susceptibility testing of carbapenems: Multicentre validity testing and accuracy levels of 5 antimicrobial test methods for detecting resistance in Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa isolates*. J Clin Microbiol 2003; 41: 351-358.