

Mercedes Manzano-García¹
Esther Márquez-Saavedra²

Adecuación del tratamiento con ertapenem según los criterios aprobados por la comisión de infecciones de un hospital de especialidades

Hospital Universitario de Valme. Área Gestión Sanitaria Sevilla Sur, Sevilla.

RESUMEN

Introducción. La utilización inadecuada de antibióticos en nuestro medio aumenta el riesgo de aparición de bacterias multiresistentes, por ello, es necesario realizar estudios de adecuación con el fin conocer y propiciar el uso correcto de antimicrobianos.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes que recibieron ertapenem durante el periodo de estudio (5 meses y medio). Se evaluó el grado de adecuación de la indicación a las condiciones de uso acordadas en el Hospital y se realizó un seguimiento de la evolución del tratamiento hasta su finalización, determinando el grado de desescalada terapéutica realizada.

Resultados. Se incluyeron 84 prescripciones de ertapenem. El principal servicio médico prescriptor fue Medicina Interna (41,7%) y la principal indicación fue la infección del tracto urinario (47,2%). En el 75% de los pacientes incluidos se solicitaron cultivos microbiológicos antes de la primera dosis de ertapenem. En 69 (82,14%) enfermos la prescripción de ertapenem se adecuó a los criterios aprobados en el Hospital. Respecto a la evolución de la antibioterapia, el tratamiento con ertapenem continuó hasta la resolución de la infección en el 58,33% de los pacientes. En 15 de los 23 (66,21%) enfermos con posibilidad de desescalada terapéutica se realizó la misma tras 2-3 días de tratamiento empírico.

Conclusiones. La gran mayoría de los tratamientos con ertapenem se adecuan a los criterios de prescripción de nuestro Hospital. El elevado porcentaje de pacientes con resultados microbiológicos disponibles, permitió en muchos enfermos el reajuste adecuado del tratamiento en las primeras 72 horas.

Palabras claves: Ertapenem, adecuación, tratamiento empírico, desescalada, β -lactamasas de espectro extendido.

Correspondencia:
Mercedes Manzano-García
Hospital Universitario de Valme. UGC Farmacia.
Avenida Bellavista s/n. CP 41014 Sevilla. España
E.mail: mercedesmanzanogarcia@gmail.com

Adequacy of treatment with ertapenem according to the criterion approved for the infection's commission of a specialty hospital

ABSTRACT

Introduction. The inappropriate use of antibiotics in our environment increases the risk of multi-resistant bacteria, therefore it is necessary to present studies to meet and promote the proper use of antimicrobials.

Methods. Retrospective observational study in which patients who are receiving ertapenem during the period of study (5 1/2 months), were included. The adequacy of the indication to the conditions of use agreed in the Hospital was evaluated and the evolution of the treatment was monitored until the end, determining the degree of therapeutic de-escalation.

Results. 84 ertapenem prescriptions were included. The vast majority of the prescriptions were carried out by Internal Medicine (41.7%) and the main indication was urinary tract infection (47.2%). Microbiological cultures were requested in the 75% of the patients before the first dose of ertapenem.

The prescription was adapted in 69 (82.14%) of ertapenem patients to the criteria approved by the Hospital. Regarding the evolution of antibiotic therapy, treatment with ertapenem continued until resolution of the infection in 58.33% of patients. In 15 of 23 (66.21%) patients with the possibility of therapeutic de-escalation it was performed after 2-3 days of empirical treatment.

Conclusions. The vast majority of treatments with ertapenem fit the criteria of prescription of our Hospital. The high percentage of patients with microbiological results available, allowed in many patients the appropriate adjustment of the treatment in the first 72 hours.

Keywords: Ertapenem, adequacy, empirical treatment, de-escalation, β -lactamases of extended spectrum.

INTRODUCCIÓN

La aparición de resistencias bacterianas a los antimicrobianos constituye uno de los grandes problemas de nuestro mundo. Sus consecuencias sobre la salud han sobrepasado el entorno sanitario¹. Con frecuencia, las infecciones causadas por microorganismos resistentes no responden al tratamiento ordinario, lo que da lugar a una enfermedad prolongada y a un mayor riesgo de defunción. La tasa de mortalidad de los pacientes con infecciones graves por bacterias multirresistentes tratados en los hospitales duplica, aproximadamente, la tasa de mortalidad de aquellos con infecciones provocadas por bacterias no resistentes². Una de las principales causas de estas resistencias es el uso incorrecto de los antibióticos. Así, se estima que una de cada dos prescripciones de estos fármacos es innecesaria o se realiza de manera inadecuada³. Los problemas de resistencia, hasta ahora, han sido resueltos con la aparición de nuevos fármacos, sin embargo, cada vez son menores las perspectivas de desarrollo de nuevos tratamientos⁴.

Actualmente, una de las resistencias a antibióticos más alarmantes de nuestro medio son las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que son enzimas β -lactamasas producidas por enterobacterias que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, cefalosporinas con un grupo oximino (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) y monobactámicos. Además, se ha demostrado que, por diferentes mecanismos, la co-resistencia de estas cepas BLEE a cotrimoxazol, quinolonas y aminoglucósidos es frecuente. Por todo ello, el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE entraña una gran dificultad^{5,6}.

Los carbapenémicos presentan actividad frente a la gran mayoría de cepas productoras de BLEE, ya que, poseen una gran resistencia a la hidrólisis que ejercen las enzimas β -lactamasas, por lo que se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones graves causadas por cepas productoras de estas enzimas^{5,7,8}. En este sentido, algunos estudios observacionales han demostrado que el pronóstico para los pacientes con este tipo de infecciones tratados con carbapenem es mejor que para los tratados con otros antibióticos como cefepime o fluoroquinolonas^{5,9}.

Sin embargo, la utilización de los carbapenémicos en la práctica diaria debe ser especialmente prudente, ya que supone casi la única terapia eficaz frente a las BLEE y su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas* spp.) multirresistentes o incluso cepas de enterobacterias con β -lactamasas plasmídicas de clase C resistente a los mismos.

Ertapenem es un carbapenem activo frente a las enterobacterias productoras de BLEE pero que, a diferencia del resto de carbapenémicos, no es activo frente a *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Algunos autores argumentan que el ertapenem podría preferirse frente al resto

de carbapenémicos para el tratamiento de las enterobacterias productoras de BLEE debido a que su baja actividad sobre los microorganismos anteriores minimizaría la presión selectiva que conduce a su aparición¹⁰.

El objetivo de este estudio es evaluar la adecuación del tratamiento con ertapenem a las recomendaciones de utilización aprobadas por la Comisión de Infecciones de un hospital de especialidades y describir su utilización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo realizado en un hospital general con 567 camas. Se incluyeron todos los pacientes ingresados mayores de 18 años que recibieron tratamiento con ertapenem desde el 15 de octubre de 2014 hasta el 31 de marzo de 2015. Se excluyeron los enfermos que habían estado en tratamiento con ertapenem menos de 24 horas.

La recogida de datos se realizó a partir de la historia clínica electrónica y el sistema informatizado de prescripción electrónica. Las variables recogidas y analizadas fueron: datos demográficos, factores de riesgo de la presencia de enterobacterias productoras de BLEE, servicio médico prescriptor, indicación para la que se prescribió el carbapenem, cultivos microbiológicos solicitados y evolución de la antibioterapia.

Las recomendaciones de utilización de ertapenem aprobadas por la Comisión de Infecciones del hospital fueron las siguientes: pacientes con criterios de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE: enfermedad grave (sepsis grave, shock séptico) o una o más de las siguientes circunstancias: administración previa de quinolonas, cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico, diabetes mellitus, ingreso previo reciente, habitar en residencias de larga estancia, sondaje urinario permanente e infección del tracto urinario (ITU) de repetición.

Las variables principales medidas fueron el grado de adecuación a las recomendaciones de la Comisión y el porcentaje de tratamientos que se desescalaron tras los resultados microbiológicos.

Las variables secundarias evaluadas fueron frecuencia de factores de riesgo de enterobacterias productoras de BLEE en los pacientes tratados empíricamente con ertapenem y además se realizó un análisis para identificar la frecuencia de estos factores de riesgo en los pacientes con cultivo BLEE+ y aquellos que no obtuvieron estos resultados de cultivo y por último, se midió la duración del tratamiento.

Las variables cuantitativas se caracterizaron con medias y desviaciones típicas; las variables cualitativas, con frecuencias y porcentajes. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

RESULTADOS

Se revisaron las prescripciones de ertapenem de 86 enfermos, de los que se incluyeron en nuestro estudio 84 (hubo 2

pacientes excluidos porque acudieron al servicio de Urgencias y se fueron de alta en menos de 24 horas). La media de edad de los enfermos incluidos fue de 75,6 años (DE:13,2) y el 55,90% fueron mujeres.

Los principales servicios médicos prescriptores fueron Medicina Interna (n=35; 41,67%) y Urgencias (n= 26, 30,95%). En la tabla 1 se detallan el resto de servicios prescriptores.

Las indicaciones mayoritarias para las que fue prescrito ertapenem fueron la ITU (50,00%), seguida de neumonía (19,05%) e infección de piel y tejido blando (14,29%) (tabla 2).

En el 89,28% (n=75) de los pacientes incluidos en nuestro estudio se solicitaron cultivos microbiológicos, y de ellos, en el 85,14% (n=63) se solicitaron antes de la primera dosis de ertapenem. Los tipos de cultivos solicitados se detallan en la tabla 3. De todas las muestras microbiológicas, 57 (67,85%) fueron positivas y de ellas, en 21 (36,80% de las positivas y 25,00% del total) se aislaron enterobacterias productoras de BLEE,

De los 84 pacientes incluidos en el estudio, en 9 no evaluamos la adecuación de la indicación a las recomendaciones de la Comisión porque eran tratamientos dirigidos frente a infecciones documentadas producidas por enterobacterias BLEE. En 62 de los 75 (82,67%) enfermos en los que se evaluó la adecuación se cumplieron los criterios de indicación, al estar en sepsis o shock séptico o tener al menos un factor de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE. Respecto a los factores de riesgo presentes en los pacientes, más de un tercio de ellos (45,32%) presentaban ≥ 3 factores de riesgo, siendo los ingresos previos frecuentes, las ITUs de repetición y la diabetes mellitus los tres factores más frecuentes (tabla 4). De los 75 enfermos evaluados, 20 (26,67%) presentaban sepsis o shock séptico. En la tabla 5 se muestra una comparativa entre los factores de riesgo presentes en los enfermos que finalmente tuvieron un cultivo con una enterobacteria BLEE y aquellos con resultado del cultivo negativo o no BLEE.

Trece fueron los enfermos que recibieron ertapenem a pesar de no cumplir los criterios de indicación aprobados en el Hospital. El principal servicio prescriptor en estos casos fue Cirugía General (n=6), seguido de Medicina Interna y Urología (n=2) y Reumatología, Digestivo e Infecciosas (n=1). Las principales indicaciones de ertapenem en estos pacientes fueron infección abdominal no biliar (n=4) e infección biliar (n=3). En relación al curso que siguió el tratamiento en este subgrupo de enfermos, en siete casos el tratamiento continuó hasta la resolución de infección o alta, en cuatro pacientes se cambió el tratamiento tras resultado de los cultivos y en dos se suspendió por inadecuado/innecesario.

Respecto a la evolución de la antibioterapia en el total de los enfermos incluidos en el estudio, el tratamiento con ertapenem continuó hasta la resolución de la infección en más de la mitad de los enfermos (n=49; 58,33%), estando aquí incluidos los 9 pacientes con tratamiento dirigido (figura 1). En este grupo, la duración media del tratamiento fue de 8,57 días (rango 3-13). Según los resultados microbiológicos, en 7 de los 40 tratamientos empíricos (17,50%) se podría haber realizado una desescalada terapéutica y no se hizo.

Tabla 1 Servicios médicos prescriptores de ertapenem.

Servicio médico prescriptor	N (%)
Medicina interna	35 (41,67)
Urgencias	26 (30,95)
Cirugía general	7 (8,33)
Urología	6 (7,14)
Infecciosos	4 (4,76)
Digestivo	3 (3,57)
Hematología	1 (1,19)
Reumatología	1 (1,19)
Neumología	1 (1,19)

Tabla 2 Indicaciones clínicas para las que se prescribió ertapenem.

Indicaciones	N (%)*
Infección tracto urinario	42 (50,00)
Neumonía	16 (19,05)
Infección piel y tejido blando	12 (14,29)
Infección intraabdominal no biliar	6 (7,14)
Infección vía biliar	6 (7,14)
Bacteriemia	5 (5,95)
Otros	2 (2,38)

* El porcentaje está calculado respecto al número total de pacientes, pudiendo presentar un paciente varias indicaciones

Tabla 3 Tipos de cultivos solicitados.

Tipos de cultivos	N (%)*
Urocultivo	52 (69,33)
Hemocultivo	41 (54,66)
Exudado de herida	13 (17,33)
Espuito	4 (5,33)
Líquido biliar	2 (2,67)

* El porcentaje está calculado respecto al total de pacientes con petición de algún tipo de cultivo.

Se decidió cambiar de tratamiento en un 25% de los pacientes (n=21). De ellos, al 85,71% de los enfermos (n=18) se les cambió el tratamiento tras la llegada del cultivo, con una duración media de 3,16 días (rango 1-7). De estos pacientes, en 17 casos se realizó una desescalada terapéutica ajustada a los resultados microbiológicos. En un paciente se suspendió el tratamiento por aparecer negativos los cultivos microbiológicos. En los 3 casos res-

Tabla 4 Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE presentes en el total de enfermos con tratamiento empírico.

Variables	Total de pacientes con tratamiento empírico con petición de cultivo N=75 (%)	
Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE	Ingreso previo frecuente	34 (45,33)
	Diabetes mellitus	30 (40,00)
	ITU de repetición	30 (40,00)
	Sepsis o shock séptico	20 (26,67)
	Administración previa de quinolonas, cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico	19 (25,33)
	Sondaje urinario permanente	18 (24,00)
	Habitar en residencias de larga estancia	10 (13,33)
Nº de factores riesgo infección por enterobacterias BLEE presentes en los enfermos	0	13 (17,33)
	1	17 (22,67)
	2	11 (14,67)
	3	18 (24,00)
	4	13 (17,30)
	5	2 (2,67)
	6	1 (1,33)

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

ITU: Infección del tracto urinario

tantes se amplió cobertura microbiológica, aunque en dos de ellos este cambio no pareció justificado.

En siete pacientes (8,33%) el clínico decidió finalizar el tratamiento de forma precoz al considerar que no estaba indicado el carbapenem, siendo la duración media de estos tratamientos de 2,1 días (rango 1-3). En dos casos (2,38%) el tratamiento con ertapenem se suspendió por presentar los enfermos convulsiones que se relacionaron con el carbapenem. La duración del tratamiento en estos casos fue prolongada, 6 y 4 días. Por último, los 5 enfermos restantes (5,95%) fallecieron estando en tratamiento, con un tiempo medio de tratamiento de 3,8 días (rango 3-6).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran una adecuada utilización de ertapenem en nuestro hospital, de acuerdo a los criterios aprobados por la Comisión de Infecciones para su uso. Este elevado porcentaje de adecuación contrasta con los resultados publicados por otros autores en estudios de diseños similares. Así, en el estudio de Jary et al. en el que se evaluó la utilización de los carbapenémicos de acuerdo con unos criterios de prescripción hospitalaria, sólo el 33,3% de las prescripciones fueron consideradas adecuadas, resultado que definen como no óptimo y que se debió principalmente a la elevada restricción de sus indicaciones. Además, esta baja adecuación también se pudo deber a que, a diferencia de nuestro estudio,

consideraron la prescripción inadecuada cuando, independientemente de la indicación, la dosis no era la adecuada para ese enfermo¹¹. En España, en el estudio publicado por Gil Navarro et al., con diseño similar al nuestro, el porcentaje de adecuación del uso de ertapenem fue de un 48%, siendo la principal causa de inadecuación la misma que la que se observa en nuestro estudio, la ausencia de factor de riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE¹². Sin embargo, en este estudio, en los casos de no adecuación, un grupo multidisciplinar propuso un tratamiento alternativo, siendo elevado el porcentaje de aceptación.

Los principales factores de riesgo para la colonización o infección por enterobacterias productoras de BLEE de origen comunitario han sido descritos en España en diversos estudios multicéntricos que abarcaban diferentes poblaciones¹³⁻¹⁴. En nuestro caso, la Comisión de Infecciones del hospital se basó fundamentalmente en los publicados por Rodríguez-Baño et al. en estos estudios¹³⁻¹⁴ para definir los criterios de prescripción adecuada de ertapenem. El ingreso previo frecuente, la diabetes mellitus y la ITU de repetición fueron los factores de riesgo más frecuentes presentes en nuestros enfermos, factores similares a los del estudio comentado anteriormente de Gil Navarro et al., realizado en un núcleo poblacional cercano, en el cual, los tres factores de riesgo más frecuentes fueron ser mayor de 65 años, diabético y haber sido hospitalizado en el último año¹². A pesar de haber realizado una comparación entre los factores de riesgo de infección por BLEE presentes en

Tabla 5 Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE presentes en los enfermos con petición de cultivo.

Variables	Pacientes con CULTIVO BLEE+ N=14 (%)	Pacientes con CULTIVO NO BLEE+ N=52 (%)
Ingreso previo frecuente	7 (50,0)	25 (48,08)
Diabetes mellitus	8 (57,14)	19 (36,54)
ITU de repetición	5 (35,71)	24 (46,15)
Factores de riesgo de infección por enterobacterias BLEE		
Sepsis o shock séptico	2 (14,29)	18 (34,62)
Administración previa de quinolonas, cefalosporinas o amoxicilina-clavulánico	2 (14,29)	16 (30,77)
Sondaje urinario permanente	2 (14,29)	15 (28,85)
Habitar en residencias de larga estancia	1 (7,14)	7 (13,46)
Nº de factores riesgo infección por enterobacterias BLEE presentes en los enfermos		
0	2 (14,29)	8 (15,38)
1	6 (42,88)	8 (15,38)
2	1 (7,14)	8 (15,38)
3	1 (7,14)	16 (30,77)
4	4 (28,57)	9 (17,31)
5	-	2 (3,85)
6	-	1 (1,92)

BLEE: β -lactamas de espectro extendido

ITU: Infección del tracto urinario

los pacientes con cultivos con enterobacterias BLEE y enfermos con resultado negativo o no BLEE, la escasa muestra y el bajo número de enfermos con cultivo BLEE, no nos ha permitido extraer ninguna conclusión al respecto, sólo destacar que casi la mitad de los pacientes con cultivo positivo para BLEE únicamente tenían un factor de riesgo presente.

Es interesante destacar, que la principal indicación para la que se prescribió ertapenem en nuestro estudio fue la ITU, a pesar de que este fármaco no tiene autorizada dicha indicación en ficha técnica. Sin embargo, la Guía de antibioterapia empírica de nuestro Hospital, basándose en las recomendaciones publicadas por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas¹⁵, recomienda la utilización de ertapenem en pacientes con sepsis urinaria, pielonefritis o sospecha de ITU en pacientes sondados y presencia de los factores de riesgo de BLEE ya comentados.

Un aspecto importante en la utilización correcta de antibióticos de amplio espectro de forma empírica es la toma de un cultivo previo a la administración de la primera dosis. En nuestro estudio, un 75% de los pacientes presentaban un cultivo microbiológico solicitado antes de la primera dosis del antibiótico, lo que facilitó la toma posterior de decisiones por parte del facultativo. Así, del total de enfermos con un resultado de cultivo que permitía realizar una desescalada, en el 65% de los casos se realizó la misma, lo que supone que en más de la mitad de los casos se optimizó el tratamiento. Además, la desescalada se realizó en el momento adecuado, ya que la

duración media del tratamiento con ertapenem en estos casos fue de 2-3 días. Es importante destacar que nuestro servicio de Farmacia realiza diariamente intervenciones farmacéuticas para promover la desescalada de antibióticos de amplio espectro una vez obtenidos los resultados microbiológicos, por lo que, podemos haber contribuido en parte a estos buenos resultados. Sin embargo, estas intervenciones no fueron recogidas ni contabilizadas. En el estudio realizado por Pérez Serrano et al., en el que miden las intervenciones farmacéuticas para desescalada de carbapenémicos, sólo el 54,9% de los pacientes tenían un cultivo microbiológico solicitado previo al tratamiento, lo que dificultó la desescalada (32%)¹⁶. Resultados de desescalada similares a los nuestros han sido descritos por Sadyrbaeva et al. en un estudio de adecuación de utilización de ertapenem. El elevado porcentaje de cultivos microbiológicos solicitados (86,5%), les permitió desescalar en el 64% de las prescripciones¹⁷.

La duración del tratamiento con ertapenem en nuestro estudio parece adecuada. Así, en los pacientes en los que el tratamiento continuó hasta la resolución de la infección, la media de duración fue de 8,57 días, lo que coincide con la recomendada para la mayoría de las indicaciones clínicas para las que se utilizó. Además, como se ha comentado anteriormente, en los casos en los que se realizó desescalada antibiótica, la duración del tratamiento con ertapenem fue el tiempo mínimo hasta la obtención del resultado microbiológico.

Las principales limitaciones del estudio radican en su ca-

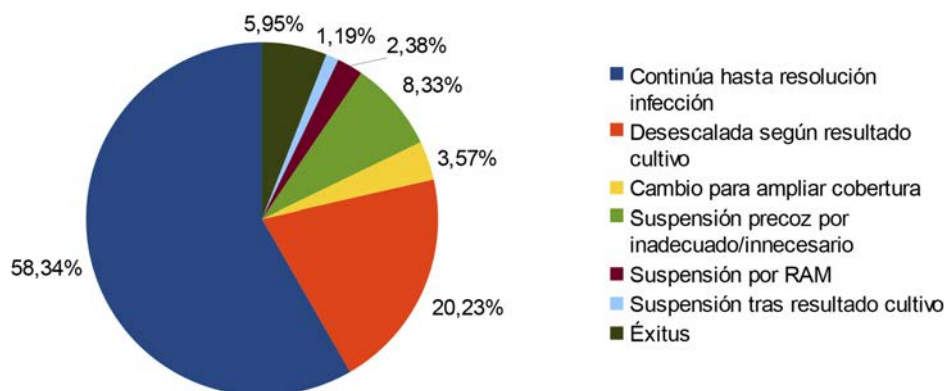


Figura 1 Evolución del tratamiento con ertapenem.

RAM=Reacción adversa del medicamento

rácter retrospectivo, lo que no nos ha permitido intervenir desde el servicio de Farmacia en los casos detectados de no adecuación. Muchos de ellos se podrían haber evitado si el servicio de Farmacia hubiera actuado prospectivamente realizando una recomendación de tratamiento alternativo para esos casos. Todos los antibióticos que tienen recomendaciones de utilización en nuestro hospital, entre los que se encuentra ertapenem, son validados diariamente por el servicio de Farmacia, sin embargo, dicha revisión no se realiza fuera del horario laboral (8 am – 15 pm), por lo que en ocasiones se prescribe el antibiótico de manera inadecuada o innecesaria y no lo detectamos a tiempo, aspecto que consideramos importante mejorar.

En conclusión, los datos obtenidos en este estudio muestran una elevada adecuación del uso de ertapenem en el hospital, sin embargo, consideramos necesario, con el fin de mejorar en el uso racional de antibióticos, extender la validación farmacéutica de los antibióticos de uso restringido a los periodos fuera del horario laboral, así como desarrollar un registro de las intervenciones que llevamos a cabo diariamente sobre este tipo de antibióticos para así poder medir la aportación con la que los farmacéuticos contribuimos a estos buenos resultados. Por otro lado, sería recomendable poner en conocimiento de la Comisión de Infecciones y Política Antibiótica de nuestro hospital estos resultados, ya que tiene competencia para tomar medidas oportunas para el control de prescripción de este antibiótico.

En futuras investigaciones, sería necesario realizar estudios que incluyeran un mayor número de pacientes, que midieran las diferentes intervenciones farmacéuticas y médicas y el impacto ecológico que tiene en el hospital el hecho que un equipo multidisciplinar revise los tratamientos antibióticos de amplio espectro.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer la colaboración del servicio de Enfermedades Infecciosas.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Sánchez JE, García-Merino E, Martín-del-Rey A, García-Sánchez E. Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro?. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:100-21.
- OMS: Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Abril 2015 [Citado Agosto 2015]. Nota descriptivas: Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- Dellit TH, Owens RC, McGoman JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of america guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenador E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp* 2012; 36:33. e1-30.
- Paterson D.L, Bonomo MA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-86.
- Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47:273-95.

7. Paterson DL, Ko W, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-7.
8. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1226-32.
9. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Ceftipime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442-7.
10. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 337.e1-337.e21.
11. Jary F, Kaiser JD, Henon T, Leroy J, Patry I, Blasco G, et al. Appropriate use of carbapenems in the Besançon university hospital. *Med Mal Infect* 2012; 42:510-6.
12. Gil-Navarro MV, Muñoz-Corte R, Herrero Romero M, Santos Rubio MD, Cordero Matia E, Bautista Paloma J. Actuación de un equipo multidisciplinario en el control de la prescripción de ertapenem. *Farm Hosp* 2009; 33: 48-52.
13. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-902.
14. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 40-8.
15. Vidal Verdú E, Lama Herrera C, Barros Rubio C, Mohamed-Balghata MO, Alcantara Bellón JD. Actualización del documento consenso sobre infecciones del tracto urinario. *Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas* 2012; 13(Suppl 1): 1-36.
16. Pérez Serrano R, Martín Siguero A, Franco Sereno MT, Encinas Barrios C. Intervenciones farmacéuticas para desescalada antibiótica de carbapenémicos. *O.F.I.L* 2014; 24;3:160-4.
17. Sadyrbaeva S, Aznarte Padial P, Valencia Soto C, Pérez Morales J, Orantes Casado de Amezúa FJ, Calleja Hernández MA. Análisis de prescripción de ertapenem en un hospital de tercer nivel. In: Abstract del X Congreso Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria, Jaén, 2013. Abstract 92, Sociedad Andaluza Farmacia Hospitalaria, Jaén. España.