

## Original

# Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003

F. Baquero<sup>1</sup>, E. Cercenado<sup>2</sup>, R. Cisterna<sup>3</sup>, M. de la Rosa<sup>4</sup>, J.A. García-Rodríguez<sup>5</sup>, M. Gobernado<sup>6</sup>, J.L. Pérez<sup>7</sup>, P. Manchado<sup>8</sup>, R. Martín<sup>9</sup>, A. Pascual<sup>10</sup>, J. Picazo<sup>11</sup>, G. Prats<sup>12</sup>, C. Rubio<sup>13</sup>, T.A. Snyder<sup>14</sup> y C. Sanz-Rodríguez<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid; <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; <sup>3</sup>Hospital de Basurto, Bilbao;

<sup>4</sup>Hospital Virgen de las Nieves, Granada; <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario, Salamanca; <sup>6</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia;

<sup>7</sup>Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; <sup>8</sup>Hospital Carlos Haya, Málaga; <sup>9</sup>Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat;

<sup>10</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; <sup>11</sup>Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid;

<sup>12</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>13</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza;

<sup>14</sup>Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, Estados Unidos; <sup>15</sup>Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Madrid

### RESUMEN

El estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) es un programa mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos aislados de infecciones intraabdominales. En este subanálisis se evaluó el patrón de sensibilidad de las enterobacterias recogidas en los 13 centros españoles participantes en el año 2003. Se determinaron las CMI de diferentes antimicrobianos por el método de microdilución en caldo siguiendo las recomendaciones del CLSI (antes NCCLS). Se confirmó la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en aquellas cepas frente a las cuales las CMI de ceftriaxona, ceftazidima y cefepima eran  $\geq 2$  mg/l mediante la comparación de las CMI de cefepima con o sin ácido clavulánico (10 mg/l). Se evaluaron 981 enterobacterias de 840 pacientes. De ellas, 398 (41%) eran de adquisición comunitaria. *Escherichia coli* fue el aislamiento más frecuente (571 cepas; 58%), seguida por *Klebsiella* spp. (153 cepas; 16%), *Enterobacter* spp. (97 cepas; 10%) y *Proteus* spp. (63 cepas; 6%). Un total de 191 cepas procedentes de 176 pacientes eran productoras de betalactamasas inducibles (19%). Los carbapenémicos y la amikacina fueron los antibióticos más activos frente a las enterobacterias (sensibilidad  $\geq 99\%$ ). La resistencia a ceftazidima, ciprofloxacino y levofloxacino fue superior al 10%. Se detectaron BLEE fenotípicamente en 61 (6%) de los aislamientos, siendo más frecuentes en *E. coli* (61%), *Klebsiella* spp. (20%) y *Enterobacter* spp. (8%). La resistencia entre las enterobacterias aisladas de infecciones intraabdominales constituye un problema en España. Una proporción significativa de las productoras de BLEE o de betalactamasas inducibles proceden de la comunidad. Los carbapenémicos ertapenem, imipenem y meropenem, y el aminoglucósido amikacina, son muy activos in vitro frente a las enterobacterias aisladas de focos intraabdominales, incluyen-do aquellas productoras de BLEE.

**Palabras clave:** Betalactamasas de espectro extendido - Carbapenémicos - Ertapenem - *Enterobacteriaceae*

## Patterns of susceptibility to antibiotics of Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infections in Spain: SMART 2003 study outcomes

### SUMMARY

SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) is an ongoing global antimicrobial surveillance program focused on clinical isolates from intra-abdominal infections. The objective of this subanalysis was to assess antimicrobial susceptibility patterns among Enterobacteriaceae recovered at 13 participating Spanish sites during 2003. Antimicrobial susceptibility testing was performed using broth micro-dilution techniques according to the CLSI (formerly NCCLS) guidelines for MIC testing. The presence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) was confirmed in isolates with a MIC of ceftriaxone, ceftazidime, or cefepime  $\geq 2$  mg/l by comparing cefepime MICs with and without clavulanate. A total of 981 Enterobacteriaceae recovered from 840 patients were tested, of which 398 (41%) were community-acquired. *Escherichia coli* was the most common isolate (571 isolates; 58%), followed by *Klebsiella* spp. (153; 16%), *Enterobacter* spp. (97; 10%), and *Proteus* spp. (63; 6%). A total of 191 isolates (19%) from 176 patients produced inducible beta-lactamases. The carbapenems and amikacin were the most consistently active agents against the Enterobacteriaceae (susceptibility  $\geq 99\%$ ). Resistance rates for ceftazidime, ciprofloxacin, and levofloxacin exceeded 10%. ESBLs were detected phenotypically in 61 (6%) isolates, being the most common *E. coli* (61%), *Klebsiella* spp. (20%), and *Enterobacter* spp. (8%). Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae isolated from intra-abdominal infections is a problem in Spain. A significant proportion of inducible beta-lactamase and ESBL-producing Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infection were acquired in the community. The carbapenems ertapenem, imipenem and meropenem and the aminoglycoside amikacin were highly active in vitro against Enterobacteriaceae isolated from intra-abdominal sites, including ESBL-producing organisms.

**Key words:** Extended spectrum beta lactamases - Carbapenems - Ertapenem - Enterobacteriaceae

### INTRODUCCIÓN

La emergencia de resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos adquiridos en la comunidad, así como en el medio hospitalario, se ha convertido en un problema global, que representa un gran desafío cuando el objetivo es el necesario éxito terapéutico en las infecciones bacterianas graves. En consecuencia, se han desarrollado programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de diferentes microorganismos a fin de obtener datos precisos, actualizados y de gran utilidad a la hora de establecer las frecuencias locales de resistencia y evaluar la posible diseminación de ésta (1-5). Estos estudios también pueden proporcionar una valiosa información de cara a la selección del tratamiento antibiótico inicial, que a menudo es empírico. El estudio SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*), iniciado en 2002, es un programa de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de ámbito mundial, diseñado para monitorizar longitudinalmente la implicación de los bacilos gramnegativos aerobios y facultativos en las infecciones intraabdominales, tanto de adquisición comunitaria como nosocomial, así como sus patrones de resistencia (6). En este artículo se resumen los resultados de un subanálisis realizado para evaluar los patrones de sensibilidad de *Enterobacteriaceae* aisladas de muestras intraabdominales de pacientes hospitalizados en varios centros españoles, entre enero y diciembre de 2003, que constituyen la primera fase de este estudio. Los resultados aquí descritos fueron comunicados de forma par-

cial en el VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Quimioterapia, celebrado en Valencia del 26 al 28 de mayo de 2005.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el año 2003 participaron en el estudio SMART 74 hospitales de 23 países, repartidos en cinco regiones: Asia/Pacífico (18 hospitales), América del Norte (13 hospitales), América Central y del Sur (11 hospitales), Oriente Medio (7 hospitales) y Europa (25 hospitales). En España participaron 13 hospitales repartidos en ocho Comunidades Autónomas: Andalucía (tres hospitales), Madrid (tres), Cataluña (dos), Aragón (uno), Castilla-León (uno), Comunidad Valenciana (uno), Islas Baleares (uno) y País Vasco (uno) (Fig. 1). Cada centro recogió de forma prospectiva hasta un máximo de cien aislamientos únicos y consecutivos de bacilos gramnegativos aerobios y facultativos procedentes de infecciones intraabdominales, entre enero y diciembre de 2003. Se consideraron muestras aceptables para realizar los aislamientos los tejidos, fluidos o heridas profundas recogidos intraoperatoriamente, así como los cultivos de fluidos obtenidos mediante paracentesis o aspiración percutánea de abscesos. Se excluyeron los aislamientos duplicados o múltiples (mismo género y especie) de un mismo paciente. También se excluyeron los obtenidos de cultivos de drenajes abdominales o de otro tipo, heces, heridas superficiales y abscesos perirrectales.



**Figura 1.** Distribución geográfica de los centros españoles participantes en el año 2003 en el estudio SMART.

Todas las cepas se identificaron en los laboratorios de microbiología clínica de los hospitales participantes en el estudio. Se diferenciaron aquellos microorganismos aislados en las primeras 48 horas de hospitalización (definidos como adquiridos en la comunidad) de los obtenidos tras al menos 48 horas de hospitalización (definidos como nosocomiales). Se utilizó el método de microdilución en caldo recomendado por el CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, antes denominado *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, NCCLS) (7, 8) para determinar la sensibilidad de cada cepa frente a 12 antibióticos habitualmente utilizados para el tratamiento de las infecciones intraabdominales. A tal efecto, se facilitó a cada laboratorio participante paneles diseñados específicamente para el estudio (*Paneles Merck MIC-8®*, Dade Microscan, Inc., Sacramento, CA, EE.UU.), que incluían los siguientes antimicrobianos e intervalos de concentraciones (mg/l): imipenem (0,03-16), meropenem (0,03-16), ertapenem (0,03-16), ceftriaxona (0,5-64), ceftazidima (0,5-64), cefepima (0,06-32), cefepima-ácido clavulánico (0,03-2 de cefepima y ácido clavulánico a concentración fija de 10 mg/l), piperacilina-tazobactam (1/4-128/4), ciprofloxacino (0,5-4), levofloxacino (0,25-8), tobramicina (1-8) y amikacina (2-32). La interpretación de los resultados se basó en los criterios definidos por el CLSI. Como cepas control se incluyeron en cada proceso *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

La detección fenotípica de la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó mediante

una modificación del método del CLSI (8, 9) con objeto de incluir *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. En aquellos aislamientos frente a los cuales la CMI de ceftazidima, ceftriaxona y cefepima era  $\geq 2$  mg/l se procedió a comparar la CMI de cefepima con la CMI de cefepima-ácido clavulánico (10 mg/l). Se definió como cepa presuntamente productora de BLEE aquella que mostraba una reducción de al menos ocho veces en la CMI de cefepima evaluada en presencia de ácido clavulánico frente a la CMI de cefepima determinada en ausencia de éste. A falta de criterios específicos definidos por el CLSI para la detección de BLEE en *Enterobacter* spp., la utilización de cefepima puede ayudar a diferenciar entre la producción de BLEE y la hiperproducción de la betalactamasa cromosómica AmpC (10). Los aislamientos de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. en que se confirmó fenotípicamente la producción de BLEE se consideraron resistentes a ceftazidima, ceftriaxona y cefepima independientemente de que las CMI fueran menores que el punto de corte de sensibilidad establecido por el CLSI.

## RESULTADOS

Se aislaron 981 cepas de *Enterobacteriaceae* procedentes de infecciones intraabdominales de 840 pacientes ingresados en 13 hospitales españoles durante el año 2003. De ellas, 398 (41%) eran de adquisición en la comunidad. En total, 191 (19%) cepas de 176 pacientes se consideraron productoras de betalactamasas inducibles, de las cuales 63 (33%) fueron identificadas como adquiridas en la comunidad. En la Tabla 1 se muestran los resultados de sensibilidad de los microorganismos más frecuentemente aislados (aquellos que al menos representan el 0,5% del total). Las enterobacterias más frecuentemente aisladas fueron *E. coli* (58%; 571/981), *Klebsiella* spp. (16%; 153/981), *Enterobacter* spp. (10%; 97/981) y *Proteus* spp. (6%; 63/981). Los microorganismos pertenecientes a estos cuatro géneros representaron el 90% (884/981) de los aislamientos de *Enterobacteriaceae*. De todos los antimicrobianos estudiados, los tres carbapenémicos (ertapenem, imipenem y meropenem) y el aminoglucósido amikacina fueron siempre los más activos frente a las enterobacterias (Tabla 1).

La Tabla 2 muestra los datos de sensibilidad de las enterobacterias a los 12 antibióticos estudiados, individualizados para cada una de las ocho Comunidades Autónomas donde se realizó el estudio SMART. El ertapenem, el imipenem y el meropenem fueron los antibióticos más activos (98,4% a 100% de sensibilidad) en todas las Comunidades Autónomas. La amikacina también fue muy activa (97,1%

**Tabla 1. Sensibilidad (%) *in vitro* de las enterobacterias más frecuentemente aisladas en los 13 centros españoles participantes en 2003 en el estudio SMART.**

Enterobacterias	Nº cepas (n = 981)	EPM	IPM	MEM	CRO	CAZ	FOX	FEP	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
<i>Escherichia coli</i>	571 (58,2%)	99,7	100	100	93,0	93,0	93,7	93,5	95,3	99,5	92,3	78,3	79,7
<i>Klebsiella</i> spp.	153 (15,6%)	99,4	99,4	99,4	92,2	92,2	95,4	92,2	90,2	99,4	94,1	90,9	94,8
<i>Enterobacter</i> spp.	97 (9,9%)	99,0	99,0	99,0	73,2	70,1	9,3	94,9	79,4	100	99,0	93,8	95,9
<i>Proteus</i> spp.	63 (6,4%)	100	100	100	93,7	95,2	100	95,2	98,4	100	96,8	87,3	96,8
<i>Morganella morganii</i>	40 (4,1%)	100	100	100	92,5	77,5	77,5	95,0	95,0	100	97,5	97,5	90,0
<i>Citrobacter</i> spp.	37 (3,8%)	100	97,3	100	78,4	73,0	10,8	94,6	89,2	100	100	94,6	97,3
<i>Providencia</i> spp.	7 (0,7%)	100	100	100	100	100	71,4	100	85,7	100	85,7	57,1	57,1
<i>Serratia</i> spp.	7 (0,7%)	100	100	100	100	100	71,4	100	100	100	100	100	100
Otras	6 (0,6%)	100	100	100	100	100	83,3	100	100	100	100	100	100

EPM: ertapenem; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; FOX: ceftoxitina; FEP: cefepima; TZP: piperacilina-tazobactam; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

**Tabla 2. Sensibilidad (%) *in vitro* de las enterobacterias aisladas por Comunidad Autónoma.**

	Total España (n = 981)	Andalucía (n = 193)	Aragón (n = 100)	Castilla- León (n = 59)	Cataluña (n = 159)	Comunidad Valenciana (n = 60)	Islas Baleares (n = 73)	Madrid (n = 267)	País Vasco (n = 70)
EPM	99,6	98,4	100	100	100	100	100	100	98,6
IPM	99,7	99,5	100	100	100	100	100	99,6	98,6
MEM	99,8	99,5	100	100	100	100	100	100	98,6
CRO	90,5	81,3	96,0	98,3	91,2	93,3	91,8	94,4	81,4
CAZ	89,5	81,9	93,0	98,3	89,9	91,7	90,4	93,6	78,6
FOX	81,9	79,8	86,0	86,4	86,8	85,0	79,5	81,6	67,1
FEP	93,8	85,5	99,0	98,3	95,6	95,0	95,9	95,9	90,0
TZP	92,9	92,7	93,0	98,3	91,2	98,3	93,2	95,1	78,6
AMK	99,6	99,0	100	100	100	100	100	100	97,1
TOB	94,1	95,9	94,0	91,5	91,2	100	93,2	94,0	94,3
CIP	83,5	86,0	91,0	91,5	82,4	86,7	84,9	79,8	71,4
LVX	85,9	88,1	92,0	91,5	84,9	93,3	86,3	82,0	77,1

EPM: ertapenem; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; FOX: ceftoxitina; FEP: cefepima; TZP: piperacilina-tazobactam; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

a 100% de sensibilidad). En general, los antibióticos menos activos fueron ciprofloxacino y levofloxacino, detectándose su menor actividad en el País Vasco (sensibilidades del 71,4% y el 77,1%, respectivamente) (Tabla 2).

En conjunto, las enterobacterias adquiridas en la comunidad fueron más sensibles a los antibióticos estudiados que las nosocomiales (Tabla 3). Básicamente, entre estos dos grupos de *Enterobacteriaceae* no hubo diferencias en los porcentajes de sensibilidad para los carbapenémicos y

la amikacina, aunque sí hubo diferencias apreciables para los otros antibióticos evaluados, destacando ceftazidima (92,7% frente a 87,3%, respectivamente), ceftriaxona (93,5% frente a 88,5%), piperacilina-tazobactam (96,0% frente a 90,7%), ciprofloxacino (86,9% frente a 81,1%) y levofloxacino (88,7% frente a 84,1%).

Para *E. coli*, las CMI<sub>90</sub> de ertapenem, imipenem y meropenem fueron 0,03, 0,12 y 0,03 mg/l, respectivamente (Tabla 4). Para *Klebsiella* spp., las CMI<sub>90</sub> de ertapenem,

**Tabla 3. Sensibilidad (%) *in vitro* de las enterobacterias aisladas antes de 48 horas (adquiridas en la comunidad) o al menos después de 48 horas (adquiridas en el hospital) del ingreso hospitalario.**

Entero- bacterias	Nº cepas	EPM	IPM	MEM	CRO	CAZ	FOX	FEP	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
Total	981	99,6	99,7	99,8	90,5	89,5	81,9	93,8	92,9	99,6	94,1	83,5	85,9
Comunidad	398	100	100	100	93,5	92,7	86,7	95,7	96,0	99,8	96,5	86,9	88,7
Hospital	583	99,3	99,5	99,7	88,5	87,3	78,6	92,5	90,7	99,5	92,5	81,1	84,1
Diferencia		0,7	0,5	0,3	5,0	5,4	8,1	3,2	5,3	0,3	4,0	5,8	4,6
IC95%*		(0,0-1,4)	(-0,1-1,1)	(-0,1-0,7)	(1,4-8,6)	(1,7-9,1)	(3,4-12,8)	(0,3-6,1)	(2,3-8,3)	(-0,4-1,0)	(1,2-6,8)	(1,2-10,4)	(0,3-8,9)

EPM: ertapenem; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; FOX: ceftoxitina; FEP: cefepima; TZP: piperacilina-tazobactam; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

\*Los intervalos de confianza del 95% se muestran como la diferencia calculada entre la tasa de sensibilidad de los aislamientos obtenidos <48 horas después del ingreso hospitalario menos la tasa de sensibilidad de los obtenidos ≥48 horas después de la hospitalización.

**Tabla 4. Sensibilidad (CMI<sub>90</sub>) a los antibióticos de *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Proteus* spp. en España durante el año 2003.**

	Punto de corte de sensibilidad CLSI (mg/l)	<i>E. coli</i> (n = 571)		<i>Klebsiella</i> spp. (n = 153)		<i>Enterobacter</i> spp. (n = 97)		<i>Proteus</i> spp. (n = 63)	
		Extremos (mg/l)	CMI <sub>90</sub> (mg/l)	Extremos (mg/l)	CMI <sub>90</sub> (mg/l)	Extremos (mg/l)	CMI <sub>90</sub> (mg/l)	Extremos (mg/l)	CMI <sub>90</sub> (mg/l)
EPM	≤2	≤0,03-8	0,03	≤0,03->16	0,03	≤0,03->16	0,5	≤0,03-0,03	0,03
IPM	≤4	≤0,03-1	0,12	≤0,03->16	0,5	≤0,03-16	1	≤0,03-4	2
MEM	≤4	≤0,03-4	0,03	≤0,03->16	0,03	≤0,03-8	0,12	≤0,03-0,25	0,12
CRO	≤8	≤0,5->64	0,5	≤0,5->64	0,5	≤0,5->64	128	≤0,5->64	2
CAZ	≤8	≤0,5->64	1	≤0,5-16	0,5	≤0,5->64	64	≤0,5-4	0,5
FOX	≤8	≤1->32	8	≤1->32	4	≤1->32	64	≤1-8	8
FEP	≤8	≤0,06->32	0,25	≤0,06->32	1	≤0,06-32	4	≤0,06-2	0,12
TZP	≤16/4	≤1->128	4	≤1->128	32	≤1-128	64	≤1-64	1
AMK	≤16	≤2->32	8	≤2->32	8	≤2-16	8	≤2-16	8
TOB	≤4	≤1->8	4	≤1->8	2	≤1->8	1	≤1->8	4
CIP	≤1	≤0,5->4	8	≤0,5->4	1	≤0,5->4	0,5	≤0,5->4	2
LVX	≤2	≤0,25->8	8	≤0,25->8	0,5	≤0,25->8	0,5	≤0,25-8	2

EPM: ertapenem; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; FOX: ceftoxitina; FEP: cefepima; TZP: piperacilina-tazobactam; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

imipenem y meropenem fueron 0,03, 0,5 y 0,03 mg/l (Tabla 4). En el caso de *Enterobacter* spp., las CMI<sub>90</sub> de ertapenem, imipenem y meropenem fueron 0,5, 1 y 0,12 mg/l (Tabla 4), y para *Proteus* spp. las CMI<sub>90</sub> de ertapenem, imipenem y meropenem fueron 0,03, 2 y 0,12 mg/l (Tabla 4). Las CMI<sub>90</sub> de ciprofloxacino y levofloxacino fueron >4 y 8 mg/l, respectivamente.

Se detectó fenotípicamente la presencia de BLEE en 61 (6%) aislamientos de 60 pacientes (7,1%), siendo más fre-

cuenta en *E. coli* (61%), *Klebsiella* spp. (20%) y *Enterobacter* spp. (8%). La prevalencia de cepas productoras de BLEE fue del 6% (37/571) entre las de *E. coli*, del 8% (12/153) entre las de *Klebsiella* spp. y del 5% (5/97) entre las de *Enterobacter* spp. Las cepas con detección de BLEE fueron menos frecuentes entre las adquiridas en la comunidad que entre las hospitalarias (35% frente a 65% en el caso de *E. coli*, respectivamente, y 17% frente a 83%, respectivamente, en *Klebsiella* spp.). Todos los aislamientos

**Tabla 5. Sensibilidad (%) *in vitro* de las cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. productoras y no productoras de BLEE.**

Especie	Nº cepas	EPM	IPM	MEM	FOX	TZP	AMK	TOB	CIP	LVX
<i>E. coli</i>	571									
BLEE (-)	534	99,8	100	100	94,6	96,1	99,8	92,9	79,6	80,9
BLEE (+)	37	97,3	100	100	81,1	83,8	94,6	83,8	59,5	62,2
Diferencia		2,5	0	0	13,5	12,3	5,2	9,1	20,1	18,7
IC95%*		(-2,8-7,8)	-	-	(0,7-26,3)	(0,3-24,3)	(-2,1-12,5)	(-3,0-21,2)	(3,9-36,3)	(2,7-34,7)
<i>Klebsiella</i> spp.	153									
BLEE (-)	141	100	100	100	95,7	95,7	100	97,9	94,3	97,2
BLEE (+)	12	91,7	91,7	91,7	91,7	25,0	91,7	50,0	50,0	66,7
Diferencia		8,3	8,3	8,3	4,0	70,7	8,3	47,9	44,3	30,5
IC95%*		(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-7,3-23,9)	(-12,0-20,0)	(46,0-95,4)	(-7,3-23,9)	(19,5-76,3)	(15,8-72,8)	(3,7-57,3)
<i>Enterobacter</i> spp.	97									
BLEE (-)	92	98,9	98,9	98,9	9,8	81,5	100	100	94,6	96,7
BLEE (+)	5	100	100	100	0	40,0	100	80,0	80,0	80,0
Diferencia		-1,1	-1,1	-1,1	9,8	41,5	0	20,0	14,6	16,7
IC95%*		(-3,2-1,0)	(-3,2-1,0)	(-3,2-1,0)	(3,7-15,9)	(-2,2-85,2)	-	(-15,1-55,1)	(-20,8-50,0)	(-18,6-52,0)

EPM: ertapenem; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CRO: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; FOX: ceftoxitina; FEP: cefepima; TZP: piperacilina-tazobactam; AMK: amikacina; TOB: tobramicina; CIP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

\*Los intervalos de confianza del 95% se muestran como la diferencia calculada entre la tasa de sensibilidad de las cepas no productoras de BLEE menos la tasa de sensibilidad de las productoras de BLEE.

de *Enterobacter* spp. productores de BLEE fueron de adquisición en el hospital. En conjunto, el 25% (15/61) de todas las enterobacterias productoras de BLEE fueron adquiridas en la comunidad. Cuando se compararon los porcentajes de sensibilidad de los aislamientos BLEE positivos y negativos, no se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad al ertapenem, el imipenem y el meropenem, mientras que sí las hubo en la sensibilidad a piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino y levofloxacino (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

Las resistencias a los antibióticos se han convertido en un importante motivo de preocupación para la salud pública mundial (11). Considerando la naturaleza del programa SMART, el análisis crítico de sus resultados podría ser útil en la evaluación del espectro actual de muchos antibióticos habitualmente usados para el tratamiento de las infecciones intraabdominales. Por tanto, la información generada por las sucesivas fases del programa SMART puede orientar a los médicos y a los grupos de revisión de los formularios hospitalarios en la toma de decisiones sobre la terapia empírica a utilizar en determinados contextos clínicos en los que no existe material biológico adecuado para realizar pruebas de sensibilidad *in vitro*, como los pacientes con infección intraabdominal.

Los resultados de este estudio demostraron claramente que las enterobacterias eran consistentemente sensibles a los carbapenémicos y a la amikacina. A pesar de los casi 20 años de uso de los carbapenémicos, las resistencias a estos antibióticos siguen siendo muy raras ( $\leq 0,005\%$ ) entre las enterobacterias (12-14). En España sólo se han encontrado hasta el momento dos cepas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*) productoras de carbapenemasas, en Barcelona (15); en ambos casos la resistencia estaba producida por una betalactamasa de tipo VIM-1 insertada en un integrón de clase 1 que vehiculiza un plásmido conjugativo. La selección por los carbapenémicos de enterobacterias hiperproductoras de AmpC o productoras de carbapenemasas probablemente sea difícil, al menos por el momento, ya que el fenotipo de alta resistencia parece depender de la asociación con cambios en la permeabilidad de la membrana externa bacteriana, lo que puede suponer un elevado coste biológico (16-19).

La mayor actividad de la amikacina en comparación con la tobramicina es un hecho conocido (20), ya que la amikacina es mucho más estable a la acción de diferentes enzimas modificadoras de los aminoglucósidos en las distintas especies bacterianas (21, 22), al presentar estas enzimas menor afinidad por la amikacina que por otros aminoglucósidos (23).

Mientras que la sensibilidad de los cuatro principales géneros de *Enterobacteriaceae* (*Escherichia*, *Klebsiella*,

*Enterobacter* y *Proteus*) a los carbapenémicos y a la amikacina no difirió en las distintas Comunidades Autónomas, la sensibilidad a otros antibióticos estudiados sí varió según la zona geográfica, siendo en general inferiores los porcentajes de sensibilidad a las fluoroquinolonas en el País Vasco (Tabla 2). Las diferencias detectadas entre Comunidades Autónomas podrían reflejar variaciones en las políticas de antibióticos, tanto en el entorno hospitalario como en la comunidad, así como la posible diseminación local de determinados clones resistentes. Como cabía esperar, los porcentajes de resistencia fueron mayores en general entre los microorganismos hospitalarios que en los adquiridos en la comunidad (Tabla 3), excepto en el caso de los carbapenémicos y la amikacina, que fueron uniformemente activos frente a las enterobacterias independientemente de su origen.

*E. coli* fue el microorganismo aislado con más frecuencia en nuestro estudio (58% de todas las enterobacterias). La menor sensibilidad de *E. coli* a ciprofloxacino y levofloxacino (78,3% y 79,7%, respectivamente) en comparación con los otros antibióticos estudiados coincide con lo descrito en otras regiones del mundo (6). A diferencia de recomendaciones previas (24, 25), en el recientemente publicado documento de consenso español sobre pautas antibióticas para el tratamiento de las infecciones intraabdominales (26) no se recomiendan ya regímenes antibióticos basados en fluoroquinolonas para las infecciones complicadas debido a la elevada prevalencia de cepas de *E. coli* resistentes a ellas. Las enterobacterias adquiridas en la comunidad fueron más sensibles a las quinolonas que las adquiridas en el hospital, del mismo modo que el resto de los antibióticos estudiados (Tabla 3).

Las cepas de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE habitualmente son resistentes a todas las penicilinas, las cefalosporinas (excepto cefoxitina) y el aztreonam (27). Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las infecciones causadas por *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE habían sido descritas como nosocomiales (27). Sin embargo, datos recientes sugieren que las infecciones por microorganismos productoras de BLEE constituyen un problema emergente en los pacientes de la comunidad, tanto en España (28-33) como en otros muchos países (34-38). En un reciente estudio de ámbito nacional sobre microorganismos productoras de BLEE, el 51% de las cepas de *E. coli* BLEE positivas y el 7% de las cepas de *K. pneumoniae* BLEE positivas se aislaron de pacientes procedentes de la comunidad (32). Es interesante la observación de que las enzimas de tipo CTX-M, que se han identificado predominantemente en la comunidad (39), representaron el 52,3% y el 12,5% de las BLEE detectadas en *E. coli* y *K. pneumoniae*,

respectivamente (33). Sin embargo, el hecho de que aproximadamente un 60% de las cepas productoras de BLEE se aislaran de cultivos de orina no permitía inferir con certeza la implicación de estos microorganismos productoras de BLEE en las infecciones intraabdominales (32, 33). Nuestros resultados confirman la participación de los microorganismos productoras de BLEE específicamente en las infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad. Además, debemos destacar que, en nuestro estudio, la utilización de cefepima como la única cefalosporina ensayada de forma interactiva con ácido clavulánico para confirmar la presencia de BLEE podría haber condicionado un cierto grado de infradetección de BLEE en el estudio SMART. En cualquier caso, la frecuencia observada de cepas productoras de BLEE en *Enterobacteriaceae* en las distintas Comunidades Autónomas españolas es notable y sugiere que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación podrían dejar de ser una elección idónea como tratamiento empírico de las infecciones intraabdominales.

En nuestro estudio, el ertapenem, el imipenem y el meropenem fueron muy activos *in vitro* frente a los aislamientos de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE causantes de infección intraabdominal. Estos resultados apoyarían la recomendación de que los carbapenémicos sean considerados antibióticos de elección para el tratamiento de las infecciones graves causadas, o con alta sospecha de estar causadas, por microorganismos productoras de BLEE (40-42). Desafortunadamente, el uso de los carbapenémicos del grupo II imipenem y meropenem se ha asociado con la aparición de especies bacterianas resistentes a los carbapenémicos, como *Pseudomonas* spp. o *Stenotrophomonas maltophilia*. Algunos autores han argumentado que el ertapenem, un carbapenémico del grupo I, podría ser el preferido para el tratamiento de las infecciones causadas por patógenos productoras de BLEE, ya que su baja actividad sobre las bacterias no fermentadoras y colonizadoras en comparación con los carbapenémicos del grupo II podría minimizar la presión selectiva que conduciría a la aparición de resistencias (42, 43). En nuestro estudio, la amikacina también demostró ser activa de forma consistente frente a los patógenos productoras de BLEE. Sin embargo, se ha recomendado que el uso de aminoglucósidos para las infecciones graves causadas por bacterias productoras de BLEE se limite a los tratamientos en combinación con betalactámicos (40). Generalmente las BLEE se encuentran codificadas en plásmidos portadores de otros genes que confieren resistencia a otros aminoglucósidos, así como a otros antibióticos (44).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, en la fase 2003 del estudio SMART sólo se in-

cluyeron 13 hospitales de España, lo que implica que no todas las Comunidades Autónomas estaban representadas, y la distribución de los centros en cada una tampoco fue uniforme. Por tanto, los resultados individualizados para las distintas Comunidades Autónomas deben ser interpretados con cautela. En segundo lugar, los aislamientos estudiados podrían representar sólo la fracción más visible de los patógenos causantes de infecciones intraabdominales, ya que los pacientes complicados, probablemente tratados con múltiples antibióticos, se estudian más en profundidad. En tercer lugar, también hay que destacar que la clasificación de las bacterias como adquiridas en la comunidad o en el hospital se basó únicamente en el momento en que se obtuvo la muestra para cultivo. La falta de información sobre el diagnóstico principal de los pacientes podría condicionar una clasificación errónea en parte de ellos. Por último, no se analizó la relación clonal entre los aislamientos de *Enterobacteriaceae* productores de BLEE. No obstante, los resultados de este subanálisis son consistentes con la noción ampliamente aceptada de que los microorganismos adquiridos en el hospital son en general más resistentes a los distintos antibióticos que los procedentes de la comunidad.

En resumen, las conclusiones de este estudio son:

- 1) La resistencia a los antibióticos en las enterobacterias aisladas de infecciones intraabdominales constituye un problema en España, con porcentajes de resistencia a ciprofloxacino, levofloxacino, ceftazidima superiores al 10%, siendo muy próximas a esta proporción las resistencias a la ceftriaxona.
- 2) Una proporción significativa de las enterobacterias productoras de BLEE y de betalactamasas inducibles causantes de infecciones intraabdominales son adquiridas en la comunidad.
- 3) Los carbapenémicos ertapenem, imipenem y meropenem, y el aminoglucósido amikacina, son muy activos *in vitro* frente a las enterobacterias aisladas de focos intraabdominales, incluyendo las cepas productoras de BLEE.

Teniendo en cuenta la importancia de los programas multicéntricos de vigilancia microbiológica para la monitorización continua de la actividad comparativa de los distintos antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones intraabdominales en nuestro entorno, se seguirán realizando de forma anual subanálisis para evaluar el patrón de sensibilidad de los patógenos recogidos en los centros españoles participantes en el programa mundial SMART de vigilancia microbiológica.

## AGRADECIMIENTOS Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Agradecemos a Joseph W. Chow, de Merck Research Laboratories, el acceso a la base de datos del estudio SMART. El estudio SMART está financiado por Merck & Co., Inc. F. Baquero es miembro del Comité Científico Mundial del estudio SMART. T.A. Snyder es una empleada de Merck Research Laboratories. C. Sanz-Rodríguez es un empleado de Merck Sharp & Dohme de España.

---

**Correspondencia:** Dr. C. Sanz-Rodríguez, Departamento de Investigación Clínica, Merck Sharp & Dohme de España, S.A., c/Josefa Valcárcel nº 38, 28037 Madrid. Tel.: 91-321-0886; Fax: 91-321-0616; E-mail: cesar\_sanzrodriguez@merck.com

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Felmingham, D., Grüneberg, R.N. *A multicenter collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project*. J Antimicrob Chemother 1996; 38 (Suppl. A): 1-57.
2. Pfaller, M.A., Jones, R.N., Doern, G.V. y cols. *Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: Frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997)*. Antimicrob Chemother 1998; 42: 1762-1770.
3. Turner, P.J., Greenhalgh, J.M., Edwards, J.R. y cols. *The MYSTIC (meropenem yearly susceptibility test information collection) programme*. Int J Antimicrob Agents 1999; 13: 117-125.
4. Jones, R.N., Masterton, R. *Determining the value of antimicrobial surveillance programs*. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 41: 171-175.
5. Felmingham, D. *The need for antimicrobial resistance surveillance*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S1): 1-7.
6. Paterson, D.L., Rossi, F., Baquero, F. y cols. *In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: The 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 965-973.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 6th ed. Approved Standard M7-A6. NCCLS, Villanova, PA, USA, 2003.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 13th Informational Supplement. Supplemental Tables M100-S13. NCCLS, Villanova, PA, USA, 2003.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 15th Informational Supplement. M100-S15, Vol. 25, No. 1. CLSI, Wayne, PA, USA, 2005.
10. Stürenburg, E., Sobottka, I., Noor, D. y cols. *Evaluation of a ceftipime-clavulanate ESBL E-test to detect extended-spectrum beta-lactamases in an Enterobacteriaceae strain collection*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 134-138.
11. Cornaglia, G., Hryniewicz, W., Jarlier, V. y cols. *European recommendations for antimicrobial resistance surveillance*. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 349-383.



12. Karlowsky, J.A., Jones, M.E., Thornsberry, C. y cols. *Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1672-1680.
13. Wenzel, R.P., Sahm, D.F., Thornsberry, C. y cols. *In vitro susceptibilities of Gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients in four European countries, Canada, and the United States in 2000-2001 to expanded-spectrum cephalosporins and comparator antimicrobials: Implications for therapy*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3089-3098.
14. Livermore, D.M. *The threat from the pink corner*. Ann Med 2003; 35: 226-234.
15. Tortola, M.T., Lavilla S., Miró, E. y cols. *First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two enterobacteriaceae isolates in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3492-3494.
16. Livermore, D.M., Woodford, N. *Carbapenemases: A problem in waiting?* Curr Opin Microbiol 2000; 3: 489-495.
17. Bradford, P.A., Urban, C., Mariano, N. y cols. *Imipenem resistance in Klebsiella pneumoniae is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 563-569.
18. Yan, J.J., Ko, W.C., Chuang, C.L. y cols. *Metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in a university hospital in Taiwan: Prevalence of IMP-8 in Enterobacter cloacae and first identification of VIM-2 in Citrobacter freundii*. J Chemother 2002; 50: 503-511.
19. Livermore, D.M., Sefton, A.M., Scott, G.M. *Properties and potential of ertapenem*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 331-344.
20. Schmitz, F.J., Verhoef, J., Fluit, A.C. y cols. *Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 414-421.
21. Dornbusch, K., Miller, G.H., Hare, R.S. y cols. *Resistance to aminoglycoside antibiotics in Gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood. Report from a European collaborative study*. J Antimicrob Chemother 1990; 26: 131-144.
22. European Study Group on Antibiotic Resistance. *In vitro susceptibility to aminoglycoside antibiotics in blood and urine isolates consecutively collected in twenty-nine European laboratories*. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 378-385.
23. Cox, J.R., McKay, G.A., Wright, G.D. y cols. *Arrangement of substrates at the active site of an aminoglycoside antibiotic 3'-phosphotransferase as determined by NMR*. J Am Chem Soc 1996; 118: 1295-1301.
24. Mazuski, J.E., Sawyer, R.G., Nathens, A.B. y cols. *The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: An executive summary*. Surg Infect 2002; 3: 161-173.
25. Solomkin, J.S., Mazuski, J.E., Baron, E.J. y cols. *Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections*. Clin Infect Dis 2003; 37: 997-1005.
26. Tellado, J.M., Sitges-Serra, A., Barcenilla, F. y cols. *Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 179-186.
27. Stürenburg, E., Mack, D. *Extended-spectrum beta-lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control*. J Infect 2003; 47: 273-295.
28. Valverde, A., Coque, T.M., Sánchez-Moreno, M.P. y cols. *Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain*. J Clin Microbiol 2004; 42: 4769-4775.
29. Sorlozano, A., Gutiérrez, J., Palanca, M. y cols. *High incidence of extended-spectrum beta-lactamases among outpatient clinical isolates of Escherichia coli: A phenotypic assessment of NCCLS guidelines and a commercial method*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 50: 131-134.
30. Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L. y cols. *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients*. J Clin Microbiol 2004; 42: 1089-1094.
31. Daza, R., Gutiérrez, J., Piédrola, G. *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 211-215.
32. Hernández, J.R., Pascual, A., Cantón, R. y cols. *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 77-82.
33. Hernández, J.R., Martínez-Martínez, L., Cantón, R. y cols. *Nation-wide study of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2122-2125.
34. Borer, A., Gilad, J., Menashe, G. y cols. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae strains in community-acquired bacteremia in Southern Israel*. Med Sci Monit 2002; 8: CR44-CR47.
35. Cormican, M., Morris, D., Corbett-Feeney G. y cols. *Extended-spectrum beta-lactamase production and fluoroquinolone resistance in pathogens associated with community-acquired urinary tract infection*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 32: 317-319.
36. Goldstein, F.W., Multicenter Study Group. *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 112-117.
37. Hryniewicz, K., Szczypa, K., Sulikowska, A. y cols. *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 773-780.
38. Lescure, F.X., Eveillard, M., Douadi, Y. y cols. *Community-acquired multiresistant bacteria: An emerging problem?* J Hosp Infect 2001; 49: 149-151.
39. Pitout, J.D., Nordmann, P., Laupland, K.B. y cols. *Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 52-59.
40. Paterson, D.L. *Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs)*. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 460-463.
41. Essack, S.Y. *Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase-producers*. FEBS Microbiol Lett 2000; 190: 181-184.
42. Livermore, D.M., Woodford, N. *Guidance to diagnostic laboratories: Laboratory detection and reporting of bacteria with extended-spectrum beta-lactamases*. Health Protection Agency, Londres, Reino Unido 2004. Accessed on 13 September 2005 at: [http://www.hpa.org.uk/srmd/div\\_nsi\\_armrl/ESBL\\_advice\\_June\\_2004.pdf](http://www.hpa.org.uk/srmd/div_nsi_armrl/ESBL_advice_June_2004.pdf)
43. 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.
44. Livermore, D.M. *Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance*. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 557-584.