

Rafael Cantón^{1,2}, Elena Loza¹, Javier Aznar³, Jorge Calvo⁴, Emilia Cercenado⁵, Ramón Cisterna⁶, Fernando González Romo⁷, José Luis López Hontangas⁸, Carmen Rubio Calvo⁹, Ana Isabel Suárez Barrenechea¹⁰, Fe Tubau¹¹, Irene Weber¹², Patricia Yuste¹³, Rafael Cavanillas¹³ y grupo de trabajo SMART-España.

Sensibilidad de microorganismos gramnegativos de infecciones intraabdominales y evolución de los aislados con β -lactamasas de espectro extendido en el estudio SMART en España (2002-2010)

¹Servicio de Microbiología y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ²Unidad de Resistencia a Antibióticos y Virulencia bacteriana asociada al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid; ³Servicio de Microbiología, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC/Universidad de Sevilla; ⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Santander; ⁵Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁶Servicio de Microbiología Clínica y Control de Infección, Hospital Basurto. Facultad de Medicina UPV/EHU, Bilbao; ⁷Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁸Servicio de Microbiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁹Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ¹⁰Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; ¹¹Servicio de Microbiología y CIBER en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ¹²Hospital Son Espases, Servicio de Microbiología, Mallorca; ¹³Merck Sharp & Dhome de España, S.A., Madrid.

RESUMEN

El estudio SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) tiene como objetivo monitorizar la sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos gramnegativos aislados en la infección intraabdominal, con especial seguimiento de los que producen β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se han analizado los datos de 8.869 aislados recogidos en el estudio SMART en España entre 2002 y 2010 en el que han participado 16 centros. *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuente (60,9% en la infección intraabdominal adquirida en la comunidad y 49,9% en la nosocomial) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (8,9% vs 9,2%). *Pseudomonas aeruginosa* fue más habitual en la infección nosocomial (5,6% comunitaria y 8,6% nosocomial). La frecuencia de aislados con BLEE fue: *E. coli* 8,7%, *K. pneumoniae* 8,4%, *Klebsiella oxytoca* 1,4% y *Proteus mirabilis* 1,6%. En los pacientes de mayor edad aumentó la proporción global de aislados con BLEE (6,8% en pacientes >60 años). Ertapenem y meropenem fueron los antimicrobianos más activos en el conjunto de las enterobacterias (rango de sensibilidad con criterios EUCAST, 89-100%) y también entre los aislados con BLEE (95,5-100%). La actividad de amoxicilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam fue considerablemente inferior, en particular en los aislados con BLEE. Ertapenem mantuvo una buena actividad (sensibilidad >95%) en los productores de BLEE resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam o fluoroquinolonas. Los datos de sensibilidad del estudio SMART en España avalan las guías terapéuticas actuales de infección intraabdominal que sitúan al ertapenem como tratamiento empírico de elección, teniendo en cuenta sobre todo la elevada frecuencia de aislados con BLEE en nuestro medio.

Palabras clave: estudio de vigilancia epidemiológica, infección intraabdominal, carbapenems, β -lactamasas de espectro extendido.

Antimicrobial susceptibility of gram negative organisms from intra abdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010)

ABSTRACT

The SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) surveillance study records the antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacilli obtain from intraabdominal infections with special focus in isolates with extended spectrum β -lactamase (ESBLs). A total of 8,869 isolates were analyzed during the SMART study performed in Spain from 2002 to 2010 that were recovered in 16 centres. *Escherichia coli* was the most prevalent pathogen (60.9% from intraabdominal infections acquired in the community and 49.9% in those from nosocomial origin) followed by *Klebsiella pneumoniae* (8.9% vs 9.2%). *Pseudomonas aeruginosa* was more common in intraabdominal infections from nosocomial origin (5.6% community and 8.6% nosocomial). Frequency of ESBL-producing isolates was: *E. coli*, 8.7%; *K. pneumoniae*, 8.4%; *Klebsiella oxytoca*, 1.4%; and *Proteus mirabilis*, 1.6%. Overall, ESBL-producing isolates were more frequently isolated from elderly patients (6.8% >60 years). Ertapenem and meropenem were the most active antimicrobials (susceptibility range with EUCAST criteria, 89.0-100%) when considering all Enterobacteriaceae isolates and also against ESBL producers (95.5-100%). Susceptibility of amoxicillin/clavulanic acid and piperacillin/tazobactam was lower, particularly among ESBL-producing isolates. Nevertheless, ertapenem maintained a good activity (susceptibility >95%) in ESBL-producers that were resistant to amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam or fluoroquinolones. Antimicrobial susceptibility data from the SMART-Spain study reinforce current therapeutic guidelines of intraabdominal infections that

Correspondencia:
Rafael Cantón
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario
Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Km 9,1.
28034 Madrid.
Tfno: 913368330;
E-mail: rcanton.hrc@salud.madrid.org

include ertapenem as the empirical choice for treatment. This is also supported by the high frequency of ESBL-producers in our geographic area.

Key words: surveillance study, intraabdominal infections, carbapenems, extended spectrum β -lactamasas.

INTRODUCCIÓN

El aumento de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos, no sólo en el hospital sino también en la comunidad, es alarmante y destacan entre ellos los productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)¹. Para controlar su impacto se ha recomendado, entre otras acciones, la realización de programas de vigilancia epidemiológica de la resistencia y la utilización de los datos recogidos para el diseño de guías terapéuticas^{2,3}. El estudio SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) es un programa internacional iniciado en el año 2002 en el que participan más de 150 hospitales de todo el mundo. En él se monitoriza la sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos de los bacilos gramnegativos aerobios y facultativos aislados de infecciones intraabdominales de pacientes hospitalizados y extrahospitalarios con especial atención a los que producen BLEE⁴.

Las infecciones intraabdominales son una de las infecciones más frecuentes en el ámbito de la asistencia sanitaria⁵. La mayoría están producidas por bacilos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., y en menor medida por *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores⁶. La ausencia de un diagnóstico precoz y el tratamiento inadecuado se apuntan como causas principales de los fracasos clínicos y del aumento de la morbilidad y la mortalidad⁷. Los agentes antimicrobianos que se recomiendan actualmente para el tratamiento de la infección intraabdominal incluyen diferentes carbapenems y asociaciones de penicilinas con inhibidores de β -lactamasas dependiendo del origen de la infección, así como cefalosporinas de espectro extendido y fluoroquinolonas, generalmente en combinación con metronidazol^{8,9}.

El estudio SMART permite conocer de forma actualizada la tasa de resistencia local y global y detectar cambios de tendencias, lo que proporciona información significativa para el tratamiento empírico de las infecciones intraabdominales y para el diseño de guías terapéuticas. En este trabajo se realiza un subanálisis del estudio SMART en el que se evalúan los patrones de sensibilidad de los antimicrobianos frente a bacilos gramnegativos aerobios y facultativos aislados de infecciones intraabdominales en el período 2002-2010 en 16 hospitales españoles, con especial atención a los productores de BLEE.

MATERIAL Y METODOS

Microorganismos y centros participantes. Todos los aislados estudiados fueron obtenidos de muestras abdominales de pacientes con diagnóstico de infección intraabdominal.

Para evitar duplicados, se incluyó una cepa por especie y paciente. En cada centro participante se recogieron 100 aislados consecutivos no seleccionados de bacilos gramnegativos aerobios y facultativos. Durante los 9 años del estudio (2002 a 2010) participaron un total de 16 hospitales (H. Basurto, Bilbao; H. Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; H. Universitario Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona; H. Valle de Hebrón, Barcelona; H. Germán Trías y Pujol, Barcelona; H. Son Espases, Mallorca; H. Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; H. Clínico de Salamanca, Salamanca; H. Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; H. Universitario Ramón y Cajal, Madrid; H. Universitario Gregorio Marañón, Madrid; H. Clínico San Carlos, Madrid; H. Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; H. Universitario Virgen Macarena, Sevilla; H. Virgen de las Nieves, Granada; H. Carlos Haya, Málaga). La distribución de centros por año se recoge en la figura 1.

Las muestras intraabdominales más frecuentes (más del 50%) fueron los líquidos peritoneales, seguidos de abscesos intraabdominales (11%) y bilis (5%), y en menor proporción y orden descendente las muestras de hígado, intestino delgado, apéndice, páncreas, estómago, colon, recto, etc. La mayoría fueron obtenidas durante la cirugía y otras de paracentesis y aspiración percutánea de abscesos intraabdominales. Se excluyeron los aislados de sangre, orina, drenajes abdominales, heridas superficiales y abscesos perirectales. Los aislados fueron identificados a nivel de especie en cada hospital y se enviaron a un laboratorio central (International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, IL) para confirmar la identificación y determinar la sensibilidad a antimicrobianos de elección en la infección intraabdominal. Todos los resultados se incluyeron en una base de datos centralizada. Además del origen de la muestra se consideró la edad del paciente. También, siguiendo criterios estándar de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹⁰, los microorganismos se diferenciaron entre los aislados obtenidos antes de transcurridas 48 h tras la hospitalización (infección adquirida en la comunidad) y los aislados después de 48 h de hospitalización (infección nosocomial).

Sensibilidad a los antimicrobianos. Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana se realizaron por microdilución en caldo de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute¹¹. Se utilizaron paneles de microdilución MicroScan con caldo deshidratado (Siemens Medical Solutions Diagnostics, West Sacramento, CA, EEUU). Los antimicrobianos analizados en este trabajo fueron: piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem, ertapenem, ampicacina, ciprofloxacino y levofloxacino. La sensibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico se realizó con tiras de plástico con un gradiente de 15 concentraciones del antibiótico (Etest®, bioMérieux, Lyon, Francia). Se utilizaron como cepas de control de calidad *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (control positivo de BLEE) y *P. aeruginosa* ATCC 27853. La producción de BLEE en *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* se confirmó de

acuerdo con las especificaciones de CLSI¹². Para la interpretación de la sensibilidad a los antibióticos se utilizaron los puntos de corte propuestos por EUCAST en el año 2011¹³. Para amoxicilina/ácido clavulánico se utilizó el valor de la amoxicilina de esta combinación como referencia en la aplicación del criterio EUCAST.

Análisis estadístico. La comparación de frecuencias entre la incidencia de aislados en infecciones de la comunidad u hospitalarias se realizó utilizando la prueba de la chi cuadrado (χ^2) considerando el valor de $P < 0,05$ estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el período de estudio (2002 a 2010) se recogieron un total de 8.869 aislamientos en los hospitales españoles. Su desglose en los diferentes años se muestra en la figura 1 junto al número de centros participantes en cada uno de los años.

Analizando el conjunto de microorganismos y todo el período de seguimiento, las enterobacterias (8.022) constituyeron el 90,4% de los aislados, siendo *E. coli* el microorganismo más frecuente (54,3%), seguido de *Klebsiella* spp. (13,8%) y *P. mirabilis* (4,8%). Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores, *P. aeruginosa* fue el más común (7,4% del total de aislados). Cuando se consideró el origen de los aislados, un 60,5% fue de procedencia nosocomial, frente al 39,5% que fue adquirido en la comunidad. En el 10,4% de los aislados no se especificó su procedencia en las hojas de recogida de datos. En la tabla 1 se muestra la distribución de los 11 microorganismos más frecuentemente aislados y la adquisición comunitaria o nosocomial de la infección intraabdominal. Es de resaltar el mayor porcentaje ($P < 0,01$) de aislados de *E. coli* en infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad (60,9%) cuando se compararon con los de adquisición hospitalaria (49,9%). Por el contrario, *P. aeruginosa* fue significativamente mayor ($P < 0,01$) en las infecciones adquiridas en el hospital (8,6% vs 5,6%). *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *Serratia marcescens* (grupo de enterobacterias con β -lactamasas cromosómicas inducibles de tipo AmpC) también fueron más frecuentes en la infecciones intraabdominales de origen hospitalario (tabla 1).

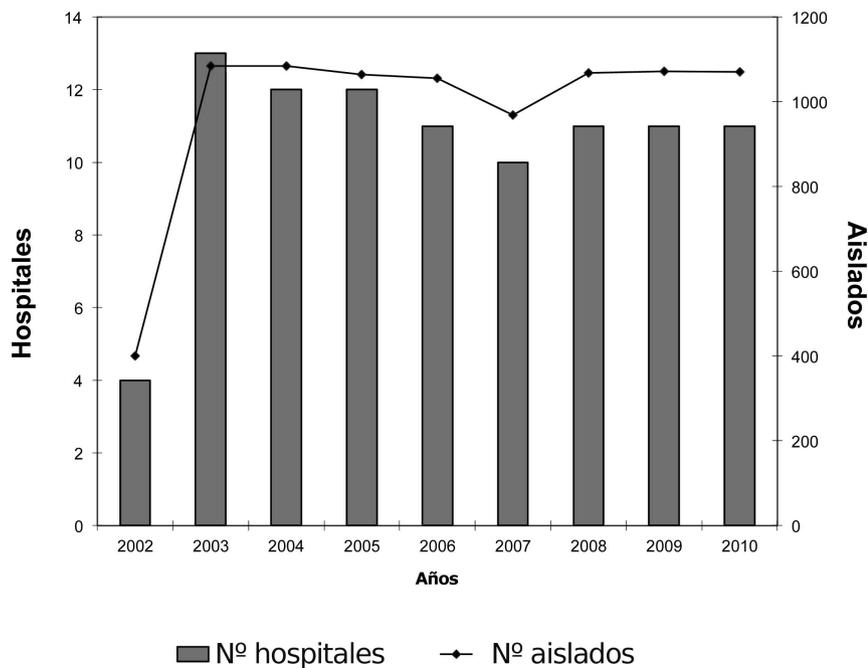


Figura 1

Número de hospitales participantes y microorganismos por año recogidos en muestras de infección intraabdominal en el estudio SMART en España (2002-2010).

Del total de enterobacterias en las que se estudió la presencia de BLEE (*E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis*), 489 (7,5%) fueron productoras de estas enzimas. La frecuencia más alta se encontró en *E. coli* (8,7%), seguido de *K. pneumoniae* (8,4%), *K. oxytoca* (4,1%) y *P. mirabilis* (1,6%). La evolución del porcentaje de aislados con BLEE de *E. coli* y *K. pneumoniae* queda recogido en la figura 2, detectándose una relativa estabilidad en *E. coli* y una disminución global en *K. pneumoniae*. En todos los microorganismos con BLEE, la frecuencia de estas enzimas fue claramente mayor en las infecciones de adquisición nosocomial que en las extrahospitalarias (figura 3). Asimismo, se observó un incremento de los aislados con BLEE paralelo al de la edad de los pacientes, alcanzando una frecuencia superior al 6% en los mayores de 60 años (figura 4).

El perfil de sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos más comunes en la infección intraabdominal se detalla en la tabla 2. Los más activos frente a las enterobacterias fueron meropenem (tasas de sensibilidad entre el 94,5% y el 100%), ertapenem (89,0-99,7%), imipenem (71,3-100%) y amikacina (94,6-100%). Los de peor comportamiento fueron las fluoroquinolonas con porcentajes de sensibilidad considerablemente más bajos. En el caso de *E. coli*, en torno al 25% de los aislados fueron resistentes a ciprofloxacino y levofloxacino. La sensibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico, excluyendo del análisis las enterobacterias que producen β -lactamasas cromosómicas inducibles de tipo AmpC (*E. cloacae*, *E. aerogenes*,

Tabla 1

Distribución de los microorganismos gramnegativos más frecuentes recogidos en infecciones intraabdominales en España en el estudio SMART (2002-2010).

Microorganismo	Número de aislados	Adquisición comunitaria Número de aislados (%)	Adquisición nosocomial Número de aislados (%)
<i>Escherichia coli</i>	4.824	1.911 (60,9)	2.404 (49,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	816	278 (8,9)	444 (9,2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	413	152 (4,8)	214 (4,4)
<i>Proteus mirabilis</i>	428	128 (4,1)	264 (5,5)
<i>Proteus vulgaris</i>	82	26 (0,8)	48 (1,0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	525	155 (4,9)	321 (6,7)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	156	47 (1,5)	93 (1,9)
<i>Citrobacter freundii</i>	253	74 (2,4)	153 (3,2)
<i>Morganella morganii</i>	231	53 (1,7)	161 (3,3)
<i>Serratia marcescens</i>	80	25 (0,8)	45 (0,9)
Otras enterobacterias	214	80 (2,6)	112 (2,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	662	176 (5,6)	415 (8,6)
Otros bacilos gramnegativos	185	31 (1,0)	139 (2,9)
TOTAL	8.869 ^a	3.136 (39,5)	4.813 (60,5)

^aen 920 aislados (10,4%) no se especificó el lugar de adquisición de la infección.

C. freundii, *M. morganii* y *S. marcescens*) ya que se consideran intrínsecamente resistentes a esta antibiótico¹², osciló entre el 82,4% en *E. coli* y el 94,4% en *Proteus vulgaris* (tabla 2). Para piperacilina/tazobactam la sensibilidad en el conjunto de las enterobacterias osciló entre el 63,4% en *E. aerogenes* y el 99,3% en *P. mirabilis* (tabla 2). Frente a *P. aeruginosa*, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, meropenem y amikacina mantuvieron su actividad frente aproximadamente el 80% de los aislados.

Cuando se consideraron exclusivamente *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE y se compararon con los no productores de estas enzimas (tabla 3), la actividad de meropenem, imipenem y ertapenem se mantuvo prácticamente al mismo nivel, disminuyendo ligeramente la de amikacina y se vio muy afectada la de las asociaciones de penicilinas con inhibidores de β -lactamasas, así como la de cefalosporinas y fluoroquinolonas. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino y levofloxacino fue superior en *E. coli*, mientras en el caso de *K. pneumoniae* fue mayor a las cefalosporinas. Es de resaltar que en *E. coli* productor de BLEE la sensibilidad de amoxicilina/clavulánico no alcanzó el 75% de los aislados, siendo más problemática la situación en *K. pneumoniae* con BLEE en la que no se llegó a cifras de sensibilidad del 50%. En ambos casos la actividad de los carbapenems (meropenem, imipenem y ertapenem) fue superior al 95%.

Al analizar específicamente la actividad de ertapenem

frente a los aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* tanto productores como no productoras de BLEE y resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam y levofloxacino, se observó que su actividad no se vio apenas modificada, con valores de sensibilidad superiores al 95% en todos los casos (tabla 4).

DISCUSIÓN

El aumento de las resistencias a los antibióticos β -lactámicos de amplio espectro, incluyendo las asociaciones de penicilinas con inhibidores de β -lactamasas y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ha alertado sobre la necesidad de adaptar las guías de tratamiento en las que estos microorganismos puedan estar implicados¹⁸. Los estudios de vigilancia epidemiológica y su desarrollo en el tiempo ayudan en la labor de monitorizar la sensibilidad antimicrobiana y ofrecen datos para adaptar en el tiempo las guías de tratamiento empírico. El estudio SMART, considerado de referencia en la recogida de datos de infección intraabdominal, cumple con esta doble faceta^{4,14-17}. Su desarrollo ininterrumpido en España desde el año 2002 con la participación de un número significativo de Servicios de Microbiología de hospitales universitarios y la recogida de un número significativo de microorganismos permite realizar un análisis representativo de los perfiles de sensibilidad antimicrobiana en nuestro país.

De los datos analizados y en sintonía con otros estudios¹⁸,

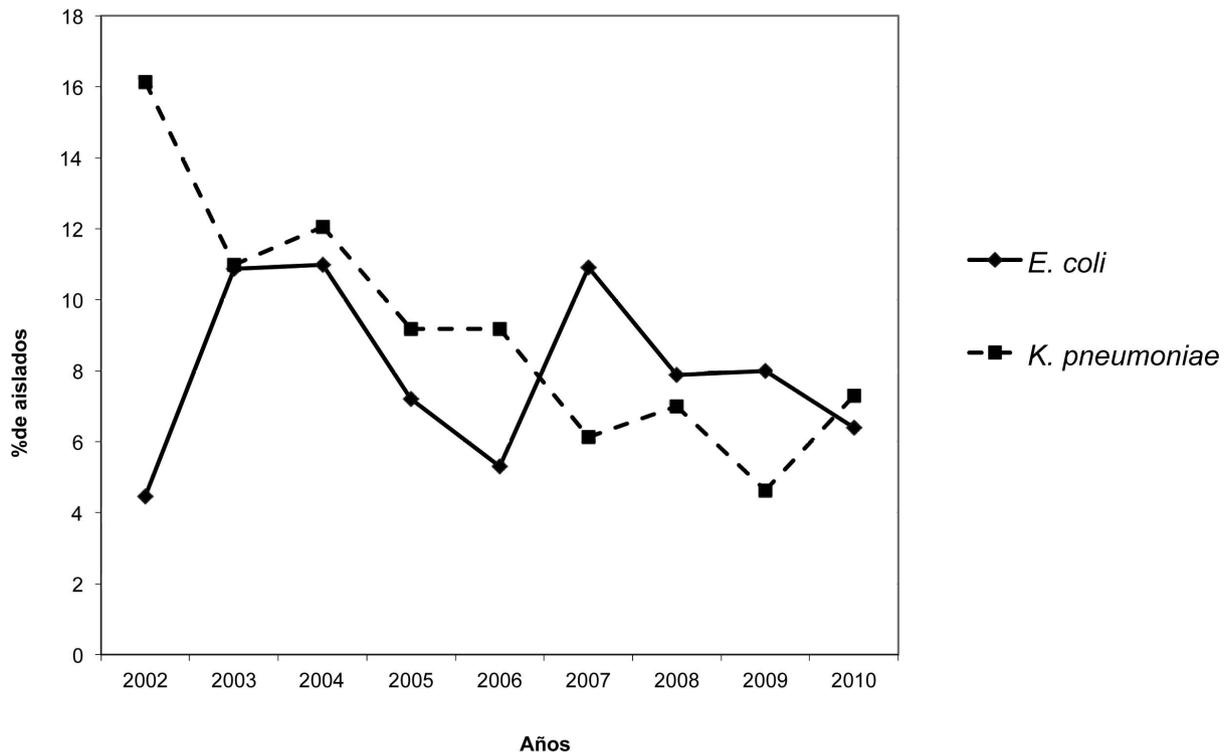


Figura 2

Evolución temporal del porcentaje de aislados de *Escherichia coli* y de *Klebsiella pneumoniae* productoras β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en el estudio SMART en España (2002-2010).

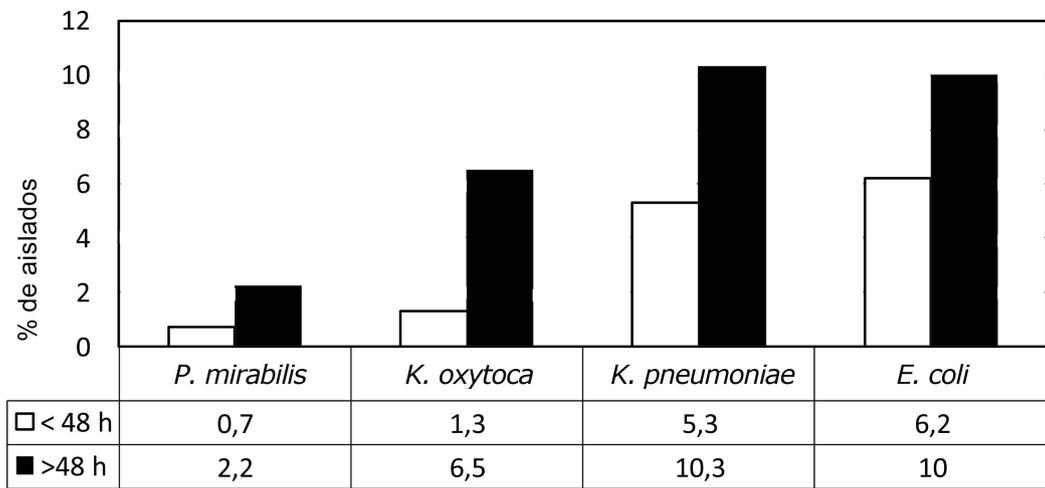


Figura 3

Frecuencia de Enterobacteriaceae con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) según el origen de la infección en el estudio SMART en España (2002-2010).

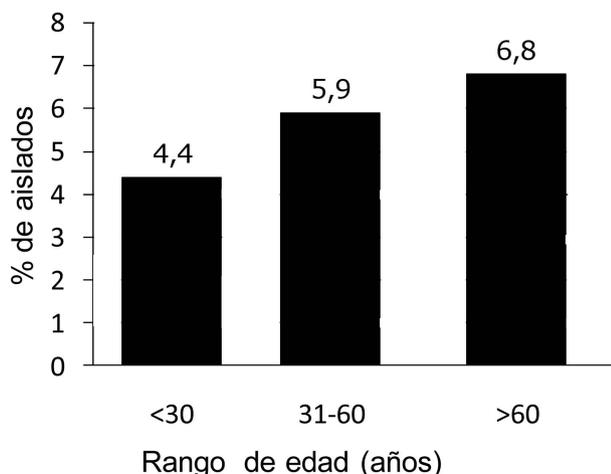


Figura 4

Frecuencia de Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*) con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) según la edad del paciente en el estudio SMART en España (2002-2010).

destaca la importancia que tendrían determinados microorganismos como *E. coli* en la infección intraabdominal, tanto en aquellas adquiridas en el hospital como en la comunidad. Es también relevante la mayor participación de *P. aeruginosa* y de las enterobacterias con β -lactamasas cromosómicas inducibles AmpC en las infecciones de adquisición hospitalaria. Aunque el éxito clínico en las infecciones intraabdominales, donde el drenaje quirúrgico tiene una importancia capital, no siempre está directamente relacionado con la sensibilidad *in vitro*, los estudios de vigilancia pueden ayudar a guiar la selección de la terapia antimicrobiana empírica más adecuada. La inclusión de los carbapenémicos como tratamiento empírico de elección en la infección intraabdominal^{8,9,19} quedaría refrendada por los datos de sensibilidad obtenidos en el estudio SMART y cuestionaría la utilidad de las asociaciones de penicilinas con inhibidores de β -lactamasas (amoxicilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam) y sobre todo de las fluoroquinolonas, no recomendadas en España.

Uno de los objetivos del estudio SMART es la monitorización de las enterobacterias con BLEE en la infección intraabdominal. Desde su detección inicial en Alemania en el año 1983, el incremento de las enterobacterias con BLEE a nivel mundial ha sido importante, con cifras alarmantes, incluso muy superiores al 50% en varios países de Asia¹⁵. En las publicaciones del estudio SMART que hacen referencia a Europa^{4,16} y en la misma línea de los resultados del estudio de vigilancia

Tabla 2

Actividad de diferentes antimicrobianos utilizados en infección intraabdominal frente a los microorganismos más frecuentes recogidos en España en el estudio SMART (2002-2010).

Microorganismos	Porcentaje de sensibilidad ^a										
	AUG	P/T	CAX	CAZ	CPE	IMP	MER ^b	ETP	AK	CP	LVX
<i>Escherichia coli</i>	82,4	92,3	91,4	91,1	93,6	99,9	99,8	99,7	98,1	74,7	76,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	87,4	88,3	93,3	93,0	94,2	99,6	99,5	99,0	98,4	89,3	91,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	87,9	92,4	91,5	97,3	95,6	99,7	100	99,7	99,2	94,4	95,9
<i>Proteus mirabilis</i>	92,4	99,3	96,9	97,9	99,0	87,8	100	99,7	94,6	79,2	90,1
<i>Proteus vulgaris</i>	94,4	98,7	57,3	89,0	97,5	85,3	100	100	98,7	98,7	98,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	- ^c	77,3	62,9	63,9	83,1	99,0	100	89,0	99,4	92,5	94,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	- ^c	63,4	49,6	50,3	88,8	94,7	94,5	92,1	98,6	94,1	95,9
<i>Citrobacter freundii</i>	- ^c	84,1	67,4	67,8	90,4	98,8	100	99,2	97,6	92,0	94,2
<i>Morganella morganii</i>	- ^c	96,5	82,1	65,2	97,3	71,3	100	99,1	96,5	81,3	85,8
<i>Serratia marcescens</i>	- ^c	93,5	88,4	93,5	96,1	100	100	98,7	100	92,3	97,3
Otras enterobacterias	51,7	88,6	77,7	78,6	94,3	99,0	100	98,1	99,0	92,4	96,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- ^c	77,9	- ^c	80,0	78,7	75,4	83,8	- ^c	82,2	76,5	73,0

^acriterios EUCAST; ^bmeropenem solo se estudio en el periodo 2002-2004; ^cel antimicrobiano no es de elección frente al microorganismo estudiado.

AUG: amoxicilina/ácido clavulánico; P/T: piperacilina/tazobactam; CAX: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; CPE: cefepima; IMP: imipenem; MER: meropenem; ETP: ertapenem; AK: amikacina; CP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

Tabla 3

Actividad de los antimicrobianos utilizados en infección abdominal frente a microorganismos productores y no productores de BLEE en España recogidos en el estudio SMART (2002-2010).

Microorganismo	Antibióticos	Sin BLEE		Con BLEE	
		Número aislados	% sensibilidad ^a	Número aislados	% sensibilidad ^a
<i>Escherichia coli</i>	AUG	2.965	83,3	244	72,1
	P/T	4.427	93,8	395	75,4
	CAX	4.427	97,9	395	19,2
	CAZ	4.427	96,3	395	32,1
	CPE	4.427	99,0	395	32,6
	IMP	4.427	99,9	395	99,7
	MER ^b	1.249	99,8	137	100
	ETP	4.427	99,7	395	98,9
	AK	4.427	98,7	395	91,6
	CP	4.427	77,8	395	40,5
	LVX	4.213	79,6	385	43,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AUG	531	90,7	44	47,7
	P/T	747	92,7	68	39,7
	CAX	747	97,8	68	44,1
	CAZ	747	97,5	68	30,8
	CPE	747	98,3	68	48,5
	IMP	747	99,7	68	98,5
	MER ^b	180	100	25	96,0
	ETP	747	99,3	68	95,5
	AK	747	99,0	68	91,1
	CP	747	92,1	68	58,8
	LVX	721	94,1	63	65,0

^acriterios EUCAST; ^bmeropenem solo se estudió en el periodo 2002-2004;

AUG: amoxicilina/ácido clavulánico; P/T: piperacilina/tazobactam; CAX: ceftriaxona; CAZ: ceftazidima; CPE: cefepima; IMP: imipenem; MER: meropenem; ETP: ertapenem; AK: amikacina; CP: ciprofloxacino; LVX: levofloxacino.

EARS-net, que monitoriza la resistencia a los antimicrobianos de aislados invasivos, la proporción de aislados con BLEE es superior en los países del entorno del Mediterráneo que en los países del norte de Europa^{20,21}. En el presente trabajo, los resultados en España muestran una proporción de aislados con BLEE del 6,3%, ligeramente superior en *E. coli* (8,7%) que en *K. pneumoniae* (8,4%). Aunque se observaron variaciones a lo largo de los años, la tendencia global en *E. coli* no se modificó, al contrario de lo que sucedió en *K. pneumoniae*, que disminuyó a lo largo del tiempo. Esta tendencia podría ser debida a la aparición de epidemias por este tipo de microorganismos, esencialmente *K. pneumoniae*, durante el período de recogida de éstos en alguno de los centros participantes en el estudio y que explicaría las diferentes oscilaciones en ciertos años. Este hecho sesgaría los porcentajes y la tendencia global. Con independencia de todo ello, los valores globales son similares a los de otros trabajos en los que se monitorizan los aislados con BLEE^{17,20}.

En el estudio también se pone de manifiesto la mayor frecuencia de aislados con BLEE en las infecciones intraabdomi-

nales de origen hospitalario y en los pacientes de edades avanzadas. La estancia hospitalaria previa y la edad avanzada han sido señalados como factores de riesgo en la adquisición de infecciones por cepas con BLEE^{22,23}.

La corresponsabilidad es un aspecto relevante en el diseño de los protocolos de tratamiento y en la elección de los antimicrobianos²⁴. En el presente análisis se observó que los carbapenémicos, incluyendo el ertapenem, mantuvieron una buena actividad en las cepas productoras de BLEE que eran resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam o fluoroquinolonas. Esta actividad no se veía tampoco afectada por el origen de la infección, comunitaria o extrahospitalaria (datos no mostrados en las tablas).

Los carbapenémicos se consideran la alternativa terapéutica empírica de elección en las infecciones con alta sospecha de ser producidas por enterobacterias productoras de BLEE y también en las hiperproductoras de AmpC^{25,26}. A pesar de la emergencia de las carbapenemasas en España^{27,28}, un aspecto reseñable derivado del estudio SMART es la escasa resistencia que se observó a los carbapenémicos en comparación con la de

Tabla 4

Actividad de ertapenem en aislados resistentes a amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam y levofloxacino frente a microorganismos productores y no productores de BLEE recogidos en el estudio SMART (2002-2010).

Microorganismo	BLEE	Antimicrobiano (% aislados resistentes)	ETP		
			% (número de aislados)		
			Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Escherichia coli</i>	Negativa	AUG (16,5)	99,8 (2.959)	0,03 (1)	0,1 (4)
	Positiva	AUG (27,1)	98,7 (240)	0,4 (1)	0,8 (2)
	Negativa	P/T (6,0)	99,7 (4.417)	0,04 (2)	0,1 (8)
	Positiva	P/T (23,7)	98,9 (391)	0,2 (1)	0,7 (3)
	Negativa	LVX (20,2)	99,7 (4.203)	0,04 (2)	0,1 (8)
	Positiva	LVX (56,1)	98,9 (381)	0,2 (1)	0,7 (3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negativa	AUG (8,4)	99,2 (527)	0,1 (1)	0,5 (3)
	Positiva	AUG (46,5)	95,3 (41)	-	4,6 (2)
	Negativa	P/T (6,6)	99,3 (742)	0,1 (1)	0,5 (4)
	Positiva	P/T (55,8)	95,5 (65)	-	4,4 (3)
	Negativa	LVX (5,4)	99,3 (716)	0,1 (1)	0,5 (4)
	Positiva	LVX (31,7)	95,2 (60)	-	4,7 (3)

ETP: ertapenem; AUG: amoxicilina/ácido clavulánico; P/T: piperacilina/tazobactam; LVX: levofloxacino.

otros antimicrobianos, esencialmente cefalosporinas de amplio espectro y asociaciones de penicilinas con inhibidores de β -lactamasas, por lo que su posición como fármacos de elección quedaría suficientemente justificada. La elección del tipo de carbapenémicos en la infección intraabdominal estaría supeditada al tipo de paciente, el posible origen de la infección y la sospecha de infección por *P. aeruginosa*^{8,9}. Ertapenem, notable por su larga vida media, constituye una buena opción para el tratamiento de las infecciones intraabdominales producidas por enterobacterias productoras de BLEE e hiperproductoras de AmpC y en pacientes sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*^{8,9}. Asimismo, su introducción en los formularios de antibióticos de los hospitales tendría como ventaja la ausencia de efecto colateral o impacto ecológico sobre los microorganismos en los que de forma natural presenta una escasa actividad intrínseca como en *P. aeruginosa*²⁹.

En resumen, los datos microbiológicos del estudio SMART en España avalan las guías terapéuticas actuales de infección intraabdominal⁹ que recomiendan ertapenem como tratamiento empírico de elección en infecciones comunitarias leves-moderadas, incluso con factores de mala evolución, entre ellos el riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Merck Sharp & Dhome de España, S.A (Madrid, España) e IHMA (International Health Management

Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, EEUU) por facilitar el acceso a la base de datos del estudio de vigilancia epidemiológica SMART. Asimismo, agradecemos a Pilar Rodríguez Monterde la revisión y comentarios críticos del manuscrito.

El grupo de trabajo SMART-España está representado por los siguientes investigadores que han participado en el desarrollo del estudio: R. Cisterna y O. Herrero (Hospital Basurto, Bilbao); L. Martínez y J. Calvo (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); J. Liñares y F. Tubau (Hospital Universitari Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona); Gillem Prats y Rosa Bartolomé (Hospital Valle de Hebrón, Barcelona); J.L. Pérez Sáenz e Irene Weber (Hospital Son Espases, Mallorca); C. Rubio (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); J.E. García Sánchez (Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca); J.L. López Hontangas (Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia); R. Cantón y E. Loza (Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid); E. Cercenado (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); C. Betriu y F. González Romo (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); J. Aznar y V. González-Galán (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); A. Pascual y A.I. Suárez Barrenechea (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla); M. de la Rosa y C. Miranda Casas (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); B. Palop y P. Manchado (Hospital Carlos Haya, Málaga).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Rafael Cantón ha participado como ponente en reuniones

patrocinadas por MSD y Janssen-Cilag. El resto de los autores manifiesta no tener conflictos de interés en relación a esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multi-drug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol* 2010; 13: 558-64.
- Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl S1): 1-7.
- Cantón R. Role of the microbiology laboratory in infectious disease surveillance, alert and response. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl 1): 3-8.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R. Susceptibility of European *Escherichia coli* clinical isolates from intra-abdominal infections, extended-spectrum β -lactamase occurrence, resistance distribution, and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates (SMART 2008-2009). *Clinical Microbiol Infect* 2011 Apr 25. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03550.x. [Epub ahead of print].
- Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 2009; 8: 421-37.
- Nicoletti G, Nicolosi D, Rossolini GM, Stefani S. Intra-abdominal infections: etiology, epidemiology, microbiological diagnosis and antibiotic resistance. *J Chemother* 2009; 21 (Suppl 1): 5-11.
- Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthazar R, Snyderman DR. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 913-21.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F, Borges M, Barberán J, Maseda E, Salavert M, Llinares P, Gobernado M, García Rey C. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 151-72.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed.: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 1996: pp. A1-A20.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard – 8th Edition*. Document, M07-A8. Wayne, PA: CLSI, 2009.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Document M100-S21. Wayne, PA: CLSI, 2011.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 1.3, January 2011 www.eucast.org.
- Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Rossi F, Bochicchio GV, Gallagher G, Lantz K, Báez Villaseñor J, McCarroll K, Murray A, Chow JW. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 Results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect* 2009; 10: 99-104.
- Hsueh PR, Badal RE, Hawser SP, Hoban DJ, Bouchillon SK, Ni Y, Paterson DL; 2008 Asia-Pacific SMART Group. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: 2008 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 408-14.
- Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R, Carmeli Y, Hawkey P. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 173-9.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum β -lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3043-6.
- Brook I. Microbiology and management of abdominal infections. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2585-91.
- Lumb J. Carbapenems in the treatment of intra-abdominal infection. Report from the 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, 10-13 April 2010. *Future Microbiol* 2010; 5: 1165-6.
- Coque TM, Baquero F, Cantón R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13(47). pii: 19044.
- Guembe M, Cercenado E, Alcalá L, Marín M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21: 166-73.
- Ofner-Agostini M, Simor A, Mulvey M, McGeer A, Hirji Z, McCracken M, Gravel D, Boyd D, Bryce E. Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009; 20: e43-8.
- Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-902.
- Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11:477-85.
- Endimiani A, Paterson DL. Optimizing therapy for infections caused by enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 646-55.

26. Pitout JD. Infections with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70: 313-33.
27. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, Jones RN, Baquero F, Cantón R. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo- β -lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1171-8.
28. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1608-14.
29. Goldstein EJ. Beyond the target pathogen: ecological effects of the hospital formulary. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24 (Suppl 1):S21-31.