

Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006

Juan J. Picazo, Carmen Betriu, Iciar Rodríguez-Avial, Ester Culebras, María Gómez, Fátima López y Grupo VIRA

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. El objetivo de este estudio fue conocer la situación actual de los patrones de sensibilidad a antimicrobianos de las bacterias multirresistentes más frecuentes y examinar los posibles cambios con respecto a estudios previos realizados en los años 2001 y 2004.

MÉTODOS. En febrero de 2006 los 40 hospitales participantes enviaron los siguientes microorganismos: *Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina (92), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (290), estafilococos coagulasa negativa clínicamente significativos (136), *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina (89), *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina (67), *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino (365), *Pseudomonas aeruginosa* (181) y *Acinetobacter baumannii* (92). Los hospitales proporcionaron datos epidemiológicos sobre estos microorganismos. Se determinó la sensibilidad a diferentes antimicrobianos mediante el método de microdilución en caldo.

RESULTADOS. Entre los neumococos no sensibles a penicilina, la proporción de los resistentes a este antibiótico (14,3%) ha registrado un descenso significativo ($p < 0,001$) con respecto a los anteriores estudios (59,8% en el año 2001, 30,2% en el año 2004). Se ha detectado una cepa de SARM resistente a linezolid, cuatro resistentes a quinupristina-dalfopristina y otra con una CIM de 4 µg/ml para la vancomicina. El 12,1% de las cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino fue productor de betalactamasas de espectro extendido. La tasa de resistencia de *A. baumannii* a imipenem ha sido del 47,8%, cifra significativamente superior ($p < 0,005$) a la de los estudios anteriores (alrededor del 27%).

CONCLUSIÓN. Los datos que se presentan en este estudio subrayan, una vez más, la necesidad de establecer mecanismos adecuados de vigilancia epidemiológica para evitar la diseminación de las bacterias multirresistentes.

Palabras clave: Antimicrobianos. Multirresistencia. Vigilancia epidemiológica.

Correspondencia: Dr. J.J. Picazo.
Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos.
Pl. Cristo Rey, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jpicazo@microb.net

Manuscrito recibido el 1-6-2006; aceptado el 28-8-2006.

Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006

INTRODUCTION. The objective of this study was to determine the current antimicrobial susceptibility patterns of the most frequent multi-resistant bacteria and to analyze any possible changes with respect to the two VIRA studies carried out in 2001 and 2004.

METHODS. In February 2006, the 40 participating hospitals sent the following microorganisms: non-penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (92), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (290), clinically significant coagulase-negative staphylococci (136), ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* (89), ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (67), ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* (365), *Pseudomonas aeruginosa* (181), and *Acinetobacter baumannii* (92). The hospitals provided epidemiological data on these microorganisms. Susceptibility was determined with a broth microdilution method.

RESULTS. Among the non-penicillin-susceptible *S. pneumoniae* isolates, the proportion of those ones resistant to this antibiotic showed a significant ($p < 0.001$) decrease (59.8% in 2001, 30.2% in 2004 and 14.3% in 2006). Among MRSA, we detected one isolate nonsusceptible to linezolid, four resistant to quinupristin-dalfopristin and one strain with a vancomycin MIC of 4 µg/mL. The prevalence of extended-spectrum β-lactamase-producing *E. coli* was 12.1%. Resistance of *A. baumannii* to imipenem varied from 27% in the 2001-2004 period to 47.8% in 2006 ($p < 0.005$).

CONCLUSION. These results again emphasize that resistance surveillance systems are an important tool for preventing the emergence and spread of multi-resistant pathogens.

Key words: Antimicrobials. Multi-resistance. Epidemiological surveillance.

Introducción

A lo largo de las últimas 2 décadas ha tenido lugar un incremento progresivo en la incidencia de las infecciones ocasionadas por patógenos multirresistentes. Entre los microorganismos grampositivos cabe destacar la resistencia a antibióticos considerados hasta hace poco como de primera elección, como el caso de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina, de los estafilococos a la meticilina o de los enterococos a la ampicilina y a los glucopeptidos. También entre las bacterias gramnegativas se ha registrado un incremento de resistencias. Podríamos

citar como ejemplo el aumento de resistencias a quinolonas en *Escherichia coli*, o la aparición cada vez más frecuente de aislamientos de *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), los cuales son, además, resistentes a otros antibióticos no betalactámicos. Por otra parte, importantes patógenos nosocomiales como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* han incrementado su resistencia a las carbapenemas y a otros agentes. La emergencia y diseminación de estos microorganismos multirresistentes en el medio hospitalario representa, en la actualidad, un importante problema terapéutico y epidemiológico. Una de las estrategias encaminadas al establecimiento de las medidas adecuadas para controlar la resistencia a los antibióticos son los estudios de seguimiento epidemiológico y microbiológico.

El proyecto denominado estudio Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (VIRA) consiste en la realización de estudios periódicos de seguimiento epidemiológico de la resistencia a antimicrobianos en nuestro país. En él participan 40 hospitales distribuidos por toda la geografía nacional. Este proyecto se inició en el año 2001 durante el cual se llevó a cabo el primer estudio¹, el segundo estudio VIRA se realizó en el año 2004² y los resultados que aquí presentamos corresponden al tercer estudio. En el estudio VIRA se evalúan los siguientes microorganismos multirresistentes: *S. pneumoniae* no sensibles a penicilina, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativa, enterococos (*Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*) resistentes a ampicilina, *Haemophilus influenzae* resistentes a ampicilina, *E. coli* resistentes a ciprofloxacino, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

El estudio VIRA tiene los dos objetivos siguientes: a) conocer el patrón actual de la resistencia a los antimicrobianos de aquellos microorganismos más prevalentes en el medio hospitalario y que presentan una mayor problemática desde el punto de vista terapéutico, y b) analizar las tendencias de dichas resistencias.

Material y métodos

Un total de 40 hospitales pertenecientes a 15 comunidades autónomas de España han participado en este estudio. A través de una encuesta, los diferentes centros proporcionaron información correspondiente al mes de febrero de 2006, acerca del número obtenido en sus respectivos laboratorios de los aislamientos siguientes: *S. pneumoniae* sensibles y resistentes a penicilina, *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina, enterococos (*E. faecalis* y *E. faecium*) sensibles y resistentes a ampicilina, *H. influenzae* sensibles y resistentes a ampicilina, y *E. coli* sensibles y resistentes a ciprofloxacino. Para cada uno de estos microorganismos solamente se contabilizó un aislamiento por paciente.

Por otra parte, cada uno de los centros participantes envió al laboratorio coordinador del estudio (Servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid) un máximo de 55 aislamientos distribuidos de la siguiente forma: *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia y resistentes a la penicilina (10), SARM (10), estafilococos coagulasa negativa procedentes de hemocultivos clínicamente significativos (5), *E. faecium* y *E. faecalis* resistentes a la ampicilina (5), *H. influenzae* resistente a la ampicilina (5), *E. coli* resistente a ciprofloxacino (10), *P. aeruginosa* (5) y *A. baumannii* (5). Debido a problemas surgidos en el envío de las cepas de uno de los hospitales, éstas no pudieron incluirse en el estudio. Las cepas correspondían a aislamientos consecutivos realizados a lo largo del mes de febrero de 2006 y solamente se envió una cepa por paciente para evitar duplicidad. Todos los aisla-

mientos fueron identificados en los laboratorios participantes según el método utilizado habitualmente.

Una vez recibidas las cepas, en el laboratorio coordinador se realizó un subcultivo en el medio apropiado (agar sangre o agar chocolate), con el fin de asegurar la viabilidad y pureza de los microorganismos. La identificación de las cepas remitidas se confirmó mediante los siguientes sistemas comercializados: Slidex-Staph, Slidex-pneumo, sistema Vitek 2 ID-GPC e ID-GNB y API NH. (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). En los aislamientos de *H. influenzae* y enterococos se ensayó la producción de betalactamasas mediante los discos de nitrocefina (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EE.UU.)

En el laboratorio coordinador se llevó a cabo la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos mediante un método de microdilución en caldo según las normas recientemente descritas por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)³, utilizando un sistema comercializado (Sensititre; Trek Diagnostic Systems Ltd, East Grinstead, Reino Unido). Los antimicrobianos incluidos en el estudio, vienen indicados en las tablas 1 y 2, y se seleccionaron según el microorganismo a estudiar. El criterio interpretativo para cada uno de los antibióticos es el publicado en las normas del CLSI⁴. En el caso de *S. pneumoniae*, se consideraron como puntos de corte para cefotaxima y cefepima los correspondientes a aislamientos causantes de meningitis, con el fin de poder comparar los resultados de este estudio con los del estudio efectuado en el año 2001. Las siguientes cepas control se incluyeron en el estudio: *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 43300, *S. aureus* ATCC 700698, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *S. pneumoniae* 51916, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* ATCC 51299; *H. influenzae* ATCC 49247, *H. influenzae* ATCC 49766, *E. coli* ATCC 35218, *E. coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 y *P. aeruginosa* ATCC 27853. La incubación se realizó a 35 °C en atmósfera ambiental y la lectura de la concentración inhibitoria mínima (CIM) se efectuó a las 20 h de incubación, exceptuando las de vancomicina para estafilococos y enterococos y oxacilina para los estafilococos (24 h), así como también las de resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos en los enterococos (24-48 h).

En el laboratorio coordinador se llevó a cabo la determinación de los fenotipos de resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos según el test de doble difusión en disco, descrito por Seppälä et al⁵. Se utilizaron discos de eritromicina (15 µg) y clindamicina (2 µg) situados a 15-20 mm de distancia en placas de agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero. La detección fenotípica de las bacterias productoras de betalactamasas plasmídicas (BLEE), se realizó mediante tiras de Etest® de cefotaxima/cefotaxima + ácido clavulánico, ceftazidima/ceftazidima + ácido clavulánico y cefepima/cefepima + ácido clavulánico (AB Biodisk, Solna, Suecia). Los resultados se interpretaron según los criterios del CLSI⁴. En las cepas de estafilococos o enterococos que no fueron sensibles a vancomicina y/o teicoplanina y/o linezolid se confirmaron los valores de las CIM mediante la utilización de tiras de Etest® siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante (AB Biodisk, Solna, Suecia). Así mismo se estudió la posibilidad de la presencia de metalobetalactamasas (MBL) en las cepas de *P. aeruginosa* y de *A. baumannii* no sensibles a imipenem mediante la utilización de tiras de Etest® de imipenem e imipenem más ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (AB Biodisk, Solna, Suecia).

Los datos obtenidos en este estudio se compararon con los correspondientes a los estudios anteriores llevados a cabo en los años 2001 y 2004^{1,2}. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa informático Epi Info 2005 versión 3.3.2 (CDC, Atlanta, GA, EE.UU.). La significación estadística se realizó mediante el análisis de la chi cuadrado (χ^2). Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados

De acuerdo con la información proporcionada por cada uno de los hospitales participantes, correspondiente al mes de febrero de 2006, la incidencia global de los microorganismos evaluados ha sido la siguiente: *S. pneumoniae* no sensible a penicilina (30,6%), *S. aureus* resistente

TABLA 1. Sensibilidad a antimicrobianos de los microorganismos grampositivos estudiados

Microorganismo (número de aislamientos y antimicrobiano)	CIM (µg/ml)			Porcentaje de aislamientos		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<i>S. pneumoniae</i> no sensible a penicilina (92)						
Penicilina	0,12-4	0,5	2	0,0	85,7	14,3
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-8	1	4	83,7	12,0	4,3
Cefuroxima	≤ 0,5-> 8	2	8	42,4	12,0	45,6
Cefotaxima	≤ 0,06-4	0,5	1	70,7	23,9	5,4
Cefepima	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	1	62,0	30,4	7,6
Ciprofloxacino	≤ 0,5-> 4	1	2	-	-	-
Moxifloxacino	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	≤ 0,25	94,6	3,3	2,2
Levofloxacino	≤ 0,5-> 4	≤ 0,5	1	94,6	0,0	5,4
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	> 32	> 32	33,7	1,1	65,2
Azitromicina	≤ 0,5-> 4	> 4	> 4	38,0	3,3	58,7
Josamicina	≤ 0,5-> 2	2	> 2	-	-	-
Clindamicina	≤ 0,25-> 0,5	≤ 0,25	> 0,5	55,4	1,1	43,5
Tetraciclina	≤ 2-> 4	> 4	> 4	38,0	4,3	57,7
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	83,7	-	16,3
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	25,0	12,0	63,0
Quinupristina-dalfopristina	≤ 1-2	≤ 1	≤ 1	98,1	1,1	0,0
Vancomicina	≤ 0,25-1	0,5	0,5	100,0	0,0	0,0
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	97,8	1,1	0,0
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina (290)						
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	3,4	0,7	96,0
Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	80,5	1,0	18,5
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	24,2	0,7	75,2
Clindamicina	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	66,1	0,6	33,2
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	≤ 4	97,0	0,0	3,0
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	8	16	61,7	29,9	8,4
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	97,3	1,3	1,3
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	92,0	-	8,0
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-4	≤ 0,25	0,5	97,3	1,3	1,3
Vancomicina	≤ 0,5-4	1	2	99,7	0,3	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-8	1	2	100,0	0,0	0,0
Linezolid	≤ 0,25-> 8	2	2	99,7	-	-
Estafilococos coagulasa negativa (136)*						
Penicilina	≤ 0,03-> 8	4	> 8	4,4	-	95,6
Oxacilina	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	29,4	-	70,6
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	29,4	17,6	52,9
Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	61,8	10,3	27,9
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	22,8	1,5	75,7
Clindamicina	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	60,3	3,0	36,8
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	86,0	0,7	13,2
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	≤ 8	≤ 8	91,2	2,2	6,6
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	2	88,2	0,7	11,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 1-> 2	≤ 1	> 2	64,0	-	36,0
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-2	≤ 0,25	≤ 0,25	97,8	2,2	0,0
Vancomicina	≤ 0,5-4	2	2	100,0	0,0	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-16	2	4	97,8	2,2	0,0
Linezolid	≤ 0,25-> 8	1	1	98,5	-	-
<i>E. faecium</i> resistente a ampicilina (89)						
Ciprofloxacino	2-> 2	> 2	> 2	0,0	6,7	93,3
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	5,6	6,7	87,6
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	66,3	0,0	33,7
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-> 4	2	4	42,7	28,1	29,2
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	≤ 8	16	86,5	10,1	3,4
Rifampicina	≤ 1-> 2	> 2	> 2	15,7	2,2	82,0
Vancomicina	≤ 0,5-> 64	1	1	97,8	0,0	2,2
Teicoplanina	≤ 0,5-> 32	≤ 0,5	≤ 0,5	97,8	0,0	2,2
Linezolid	0,5-2	1	2	100,0	0,0	0,0
Gentamicina**	-	-	-	76,4	-	23,6
Estreptomina**	-	-	-	24,7	-	75,3

**S. epidermidis* (n = 97); *S. hominis* (n = 23); *S. haemolyticus* (n = 11); *S. warneri* (n = 2); *S. saprophyticus* (n = 1); *S. capitis* (n = 1); *S. schleiferi* (n = 1).

**Resistencia de alto nivel a los aminoglucoídos.

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibles; I: sensibilidad intermedia; R: resistentes.

a meticilina (29,0%), *E. faecalis* resistente a ampicilina (0,8%), *E. faecium* resistente a ampicilina (62,9%), *E. coli* resistente a ciprofloxacino (26,4%) y *H. influenzae* resistente a ampicilina (23,6%). Las variaciones observadas en

estas incidencias a lo largo del periodo 2001-2006 vienen representadas en la figura 1.

En el estudio se incluyó un total de 1.312 aislamientos. La distribución en los diferentes géneros y especies apa-

TABLA 2. Sensibilidad a antimicrobianos de los bacilos gramnegativos estudiados

Microorganismo (número de aislamientos) y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Porcentaje de aislamientos		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<i>H. influenzae</i> resistente a ampicilina (67)						
Ampicilina	4-> 16	> 16	> 16	0,0	0,0	100,0
Amoxicilina-ácido clavulánico	≡ 0,5-4	≡ 0,5	1	100,0	-	0,0
Cefuroxima	≡ 0,5-4	≡ 0,5	2	100,0	0,0	0,0
Cefotaxima	≡ 0,06	≡ 0,06	≡ 0,06	100,0	-	-
Cefepima	≡ 0,5	≡ 0,5	≡ 0,5	100,0	-	-
Eritromicina	≡ 0,25-> 32	4	4	-	-	-
Azitromicina	≡ 0,5-> 4	≡ 0,5	1	97,0	-	-
Ciprofloxacino	≡ 0,5	≡ 0,5	≡ 0,5	100,0	-	-
Moxifloxacino	≡ 0,25	≡ 0,25	≡ 0,25	100,0	-	-
Levofloxacino	≡ 0,5	≡ 0,5	≡ 0,5	100,0	-	-
Cloranfenicol	≡ 2-4	≡ 2	≡ 2	98,5	1,5	0,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≡ 0,5-> 2	≡ 0,5	> 2	74,6	1,5	23,9
Tetraciclina	≡ 2-> 4	≡ 2	≡ 2	97,0	0,0	3,0
Rifampicina	≡ 1	≡ 1	≡ 1	100,0	0,0	0,0
<i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacino (365)						
Ampicilina	≡ 1-> 16	> 16	> 16	17,8	2,7	79,5
Amoxicilina-ácido clavulánico	≡ 4-> 16	8	16	68,2	25,3	8,5
Piperacilina	≡ 16-> 64	64	> 64	34,0	23,7	41,4
Piperacilina-tazobactam	≡ 8-> 64	≡ 8	≡ 8	94,2	3,9	1,9
Cefazolina	≡ 8-> 16	≡ 8	> 16	78,4	2,5	19,2
Cefuroxima	≡ 4-> 16	≡ 4	> 16	69,3	14,0	16,7
Cefotaxima	≡ 0,5-> 32	≡ 0,5	32	88,2	5,7	6,0
Ceftazidima	≡ 0,25-> 16	≡ 0,25	1	96,4	0,5	3,0
Cefepima	≡ 1-> 16	≡ 1	2	92,3	2,2	5,5
Aztreonam	≡ 4-> 16	≡ 4	≡ 4	97,3	0,8	1,9
Imipenem	≡ 0,25-2	≡ 0,25	≡ 0,25	100,0	0,0	0,0
Meropenem	≡ 0,5	≡ 0,5	≡ 0,5	100,0	0,0	0,0
Gentamicina	≡ 1-> 8	≡ 1	> 8	78,4	4,1	17,5
Amikacina	≡ 4-32	≡ 4	≡ 4	99,7	0,3	0,0
Tobramicina	≡ 2-> 8	≡ 2	> 8	75,3	9,6	15,1
Ciprofloxacino	> 2	> 2	> 2	0,0	0,0	100,0
Levofloxacino	2-> 2	> 2	> 2	0,6	-	99,5
Cloranfenicol	≡ 8-> 16	≡ 8	> 16	70,7	3,6	25,8
Trimetoprima-sulfametoxazol	≡ 0,5-> 2	> 2	> 2	37,5	-	62,5
<i>P. aeruginosa</i> (181)						
Ticarcilina	≡ 16-> 64	≡ 16	> 64	86,2	-	13,8
Piperacilina	≡ 16-> 64	≡ 16	64	90,1	-	9,9
Piperacilina-tazobactam	≡ 8-> 64	≡ 8	64	91,7	-	8,3
Aztreonam	≡ 4-> 16	≡ 4	16	82,9	9,4	7,7
Ceftazidima	≡ 0,25-> 16	1	16	87,3	6,1	6,6
Cefepima	≡ 1-> 16	≡ 1	8	91,7	7,7	0,6
Imipenem	≡ 0,25-> 8	1	8	86,7	3,3	9,9
Meropenem	≡ 0,5-> 8	≡ 0,5	4	93,9	2,2	3,9
Amikacina	≡ 4-> 32	≡ 4	8	97,8	1,1	1,1
Tobramicina	≡ 2-> 8	≡ 2	≡ 2	89,5	2,2	8,3
Gentamicina	≡ 1-> 8	≡ 1	4	90,1	0,6	9,4
Ciprofloxacino	≡ 0,25-> 2	≡ 0,25	> 2	75,1	4,4	20,4
Norfloxacino	≡ 4-> 8	≡ 4	> 8	77,3	1,7	21,0
Levofloxacino	≡ 0,25-> 2	0,25	> 2	76,2	-	23,8
<i>A. baumannii</i> (92)						
Ampicilina-sulbactam	≡ 8-> 16	16	> 16	45,7	26,1	28,3
Cefotaxima	2-> 32	> 32	> 32	13,0	29,4	57,6
Ceftazidima	1-> 16	16	> 16	34,8	23,9	41,3
Cefepima	1-> 16	16	> 16	45,7	26,1	28,3
Ticarcilina	≡ 16-> 64	> 64	> 64	15,2	4,4	80,4
Piperacilina	≡ 16-> 64	> 64	> 64	14,1	3,3	82,6
Piperacilina-tazobactam	≡ 8-> 64	> 64	> 64	17,4	12,0	70,7
Imipenem	≡ 0,25-> 8	8	> 8	41,3	10,9	47,8
Meropenem	≡ 0,5-> 8	8	> 8	47,8	7,6	44,6
Gentamicina	≡ 1-> 8	> 8	> 8	17,4	19,6	80,4
Tobramicina	≡ 2-> 8	> 8	> 8	38,0	5,4	56,5
Amikacina	≡ 4-> 32	32	> 32	48,9	14,1	37,0
Ciprofloxacino	≡ 0,25-> 2	> 2	> 2	13,0	0,0	87,0
Levofloxacino	≡ 0,25-> 2	> 2	> 2	25,0	-	75,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≡ 0,5-> 2	> 2	> 2	30,4	-	69,6
Tetraciclina	≡ 4-> 8	≡ 4	> 8	53,3	1,1	45,7

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibles; I: sensibilidad intermedia; R: resistentes.

rece indicada en las tablas 1 y 2. Los resultados de los estudios de sensibilidad a los diferentes antibióticos se resumen en la tabla 1 para los microorganismos grampositivos y en la tabla 2 para los gramnegativos. La evolución de la resistencia a diversos antibióticos durante el período 2001-2006 aparece representada en las figuras 2 y 3.

***Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina**

La procedencia de los neumococos estudiados fue la siguiente: tracto respiratorio inferior, 48,9%; sangre, 20,7%; ocular, 13,0%; oído medio, 12,0%; nasofaríngeo, 2,2%; piel y tejidos blandos, 2,2%, y líquido cefalorraquídeo, 1,1%. El número de neumococos no sensibles a la penicilina incluidos en el presente estudio ha sido de 92, cifra considerablemente inferior a las correspondientes a los 2 estudios VIRA llevados a cabo en los años 2001 y 2004 (204 y 139, respectivamente), a pesar de que la mayoría (37) de los hospitales participantes siguen siendo los mismos desde que se inició el proyecto VIRA. El 85,7% de las cepas enviadas presentó sensibilidad intermedia a penicilina (CIM 0,12-1 $\mu\text{g/ml}$) y el 14,3% restante fue resistente (CIM $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) a este antibiótico.

Solamente 32 cepas (33,7%) han mostrado sensibilidad a eritromicina. El fenotipo más común de resistencia a macrólidos ha sido el constitutivo MLS_B (66,1%), mientras que los porcentajes del fenotipo inducible MLS_B y del fenotipo M han sido 22,1 y 11,8%, respectivamente. Casi el 95% de los neumococos estudiados fue sensible a levofloxacino y moxifloxacino. Se aisló una cepa con sensibilidad intermedia a quinupristina-dalfopristina. Al igual que en los estudios anteriores, cefotaxima y amoxicilina-ácido clavulánico se han comportado como los agentes betalactámicos más activos de todos los ensayados.

Los patrones de resistencia más comunes han sido similares a los descritos en el estudio VIRA del año 2004² (tabla 3): eritromicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (en el 32,6% de las cepas); eritromicina, clindamicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (23,9% de las cepas), y eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (14,1%).

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina**

El 96% de las cepas de SARM ha sido resistente a ciprofloxacino y más del 75% a eritromicina. Los porcentajes de resistencia a tetraciclina, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol y rifampicina han oscilado entre el 3 y el 8%. Los patrones de resistencia más comunes fueron: eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino (en el 33,4% de los aislamientos); eritromicina, clindamicina y gentamicina (12,4%), y eritromicina, clindamicina, ciprofloxacino y gentamicina (12,1%). Tal como se observa en la tabla 3, las incidencias de estos 3 patrones han experimentado una disminución significativa ($p < 0,004$) con respecto a las correspondientes del estudio VIRA del año 2004².

Hemos detectado una cepa resistente a linezolid, con una CIM de 64 $\mu\text{g/ml}$, 4 cepas con sensibilidad intermedia a quinupristina-dalfopristina (CIM 2 $\mu\text{g/ml}$) y 4 cepas resistentes a dicho antibiótico (CIM 4 $\mu\text{g/ml}$). Todos los aislados han sido sensibles a teicoplanina. Cabe destacar la presencia en este estudio de una cepa de SARM con un valor de CIM para vancomicina de 4 $\mu\text{g/ml}$. Dicho valor se confirmó mediante la utilización de tiras de Etest[®] según las instrucciones proporcionadas por el fabricante (AB Biodisk, Solna, Suecia).

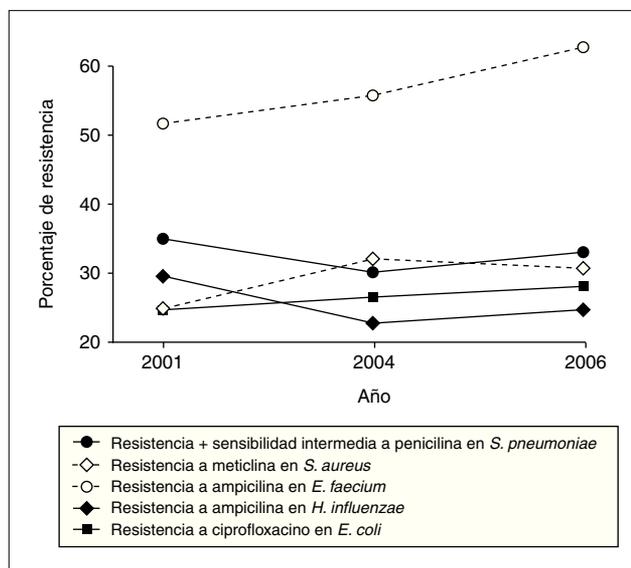


Figura 1. Porcentajes globales de resistencia aportados por los centros participantes. Estudio VIRA 2001-2006.

Estafilococos coagulasa negativa

Más del 70% de las cepas ha sido resistente a oxacilina. El 25% de las cepas presentó el siguiente patrón de resistencia: eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino y el 12,5% fueron resistentes a eritromicina, clindamicina, ciprofloxacino y trimetoprima-sulfametoxazol. Vancomicina ha sido el único antibiótico activo frente al 100% de las cepas. Se han detectado 3 aislamientos (dos *Staphylococcus epidermidis* y un *Staphylococcus hominis*) con sensibilidad intermedia a quinupristina-dalfopristina y otros tres (2 *S. hominis* y un *Staphylococcus haemolyticus*) que presentaron sensibilidad intermedia a teicoplanina. Dos cepas fueron resistentes a linezolid con unos valores de CIM de 64 y 256 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, obtenidos mediante la utilización de tiras de Etest[®].

***Enterococcus faecium* resistente a ampicilina**

Todos los enterococos resistentes a ampicilina enviados por los hospitales participantes fueron identificados posteriormente por el laboratorio coordinador del estudio como *E. faecium*. Ninguno fue productor de betalactamasa y dos (2,2%) presentaron alto nivel de resistencia a la ampicilina (CIM $> 100 \mu\text{g/ml}$). Las tasas de resistencia a ciprofloxacino, eritromicina y rifampicina oscilaron entre el 82 y el 93%. Casi el 25% de las cepas mostró alto nivel de resistencia a gentamicina y más del 75% a estreptomina. El 29,2% de los enterococos estudiados fue resistente a quinupristina-dalfopristina y el 28,1% presentó sensibilidad intermedia a este antibiótico. Linezolid inhibió todas las cepas a la concentración de $\leq 2 \mu\text{g/ml}$. Se encontraron 2 aislamientos resistentes a vancomicina y teicoplanina, presentando ambos el fenotipo vanA. Procedían de 2 hospitales diferentes y sólo fueron sensibles a linezolid, tetraciclina y cloranfenicol.

***Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina**

La procedencia de los aislamientos de *H. influenzae* enviados por los hospitales participantes ha sido la siguiente:

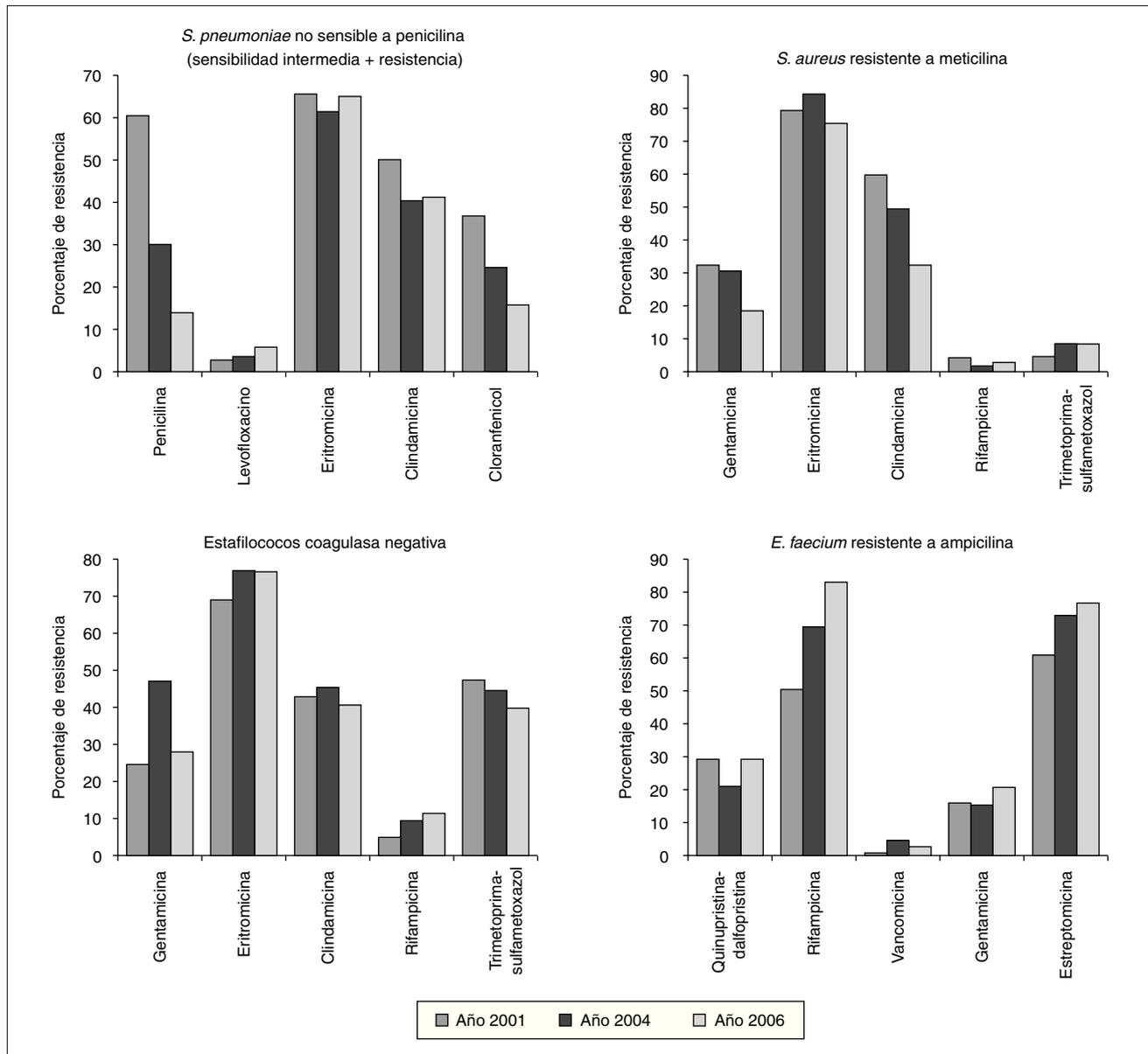


Figura 2. Evolución de la resistencia a diversos antimicrobianos de los microorganismos grampositivos estudiados.

te: tracto respiratorio, 62,7%; exudado ocular, 26,9%, y exudado ótico, 10,4%. Todos fueron resistentes a ampicilina por producción de betalactamasas. Tal como se observa en la tabla 2, la tasa de sensibilidad a los restantes agentes betalactámicos ensayados, a rifampicina y a las 3 quinolonas fue en todos los casos del 100%. Hemos encontrado 2 cepas con una CIM para azitromicina superior a 4 µg/ml. El 23,9% de las cepas fue resistente a trimetoprima-sulfametoxazol; una de las cuales presentó, además, resistencia a tetraciclina y sensibilidad intermedia a cloranfenicol.

Escherichia coli resistente a ciprofloxacino

La tasa global de resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* durante el mes de febrero de 2006 en los hospitales consultados ha sido del 26,4% cifra ligeramente superior a la comunicada en el año 2004 (25,5%). La mayor parte

(81,1%) de los aislamientos de *E. coli* incluidos en el estudio, era causante de infecciones urinarias, el 10,7% de infecciones en piel y tejidos blandos, el 2,5% de bacteriemias y el 5,7% restante correspondía a etiologías variadas. De los 3 aminoglucósidos ensayados, amikacina ha sido el más activo; solamente se detectó una cepa con sensibilidad intermedia y las restantes fueron todas sensibles. Gentamicina y tobramicina han mostrado un comportamiento similar (17,5 y 15,1% de cepas resistentes, respectivamente). El 100% de los aislamientos ha sido sensible a imipenem y meropenem. De los 365 aislados de *E. coli*, el 12,1% fue resistente a ampicilina, gentamicina y trimetoprima-sulfametoxazol.

Un total de 54 cepas de *E. coli* presentaban valores de CIM ≥ 2 µg/ml para cefotaxima y/o ceftazidima y/o cefepima, de las cuales 44 se identificaron fenotípicamente como productoras de BLEE.

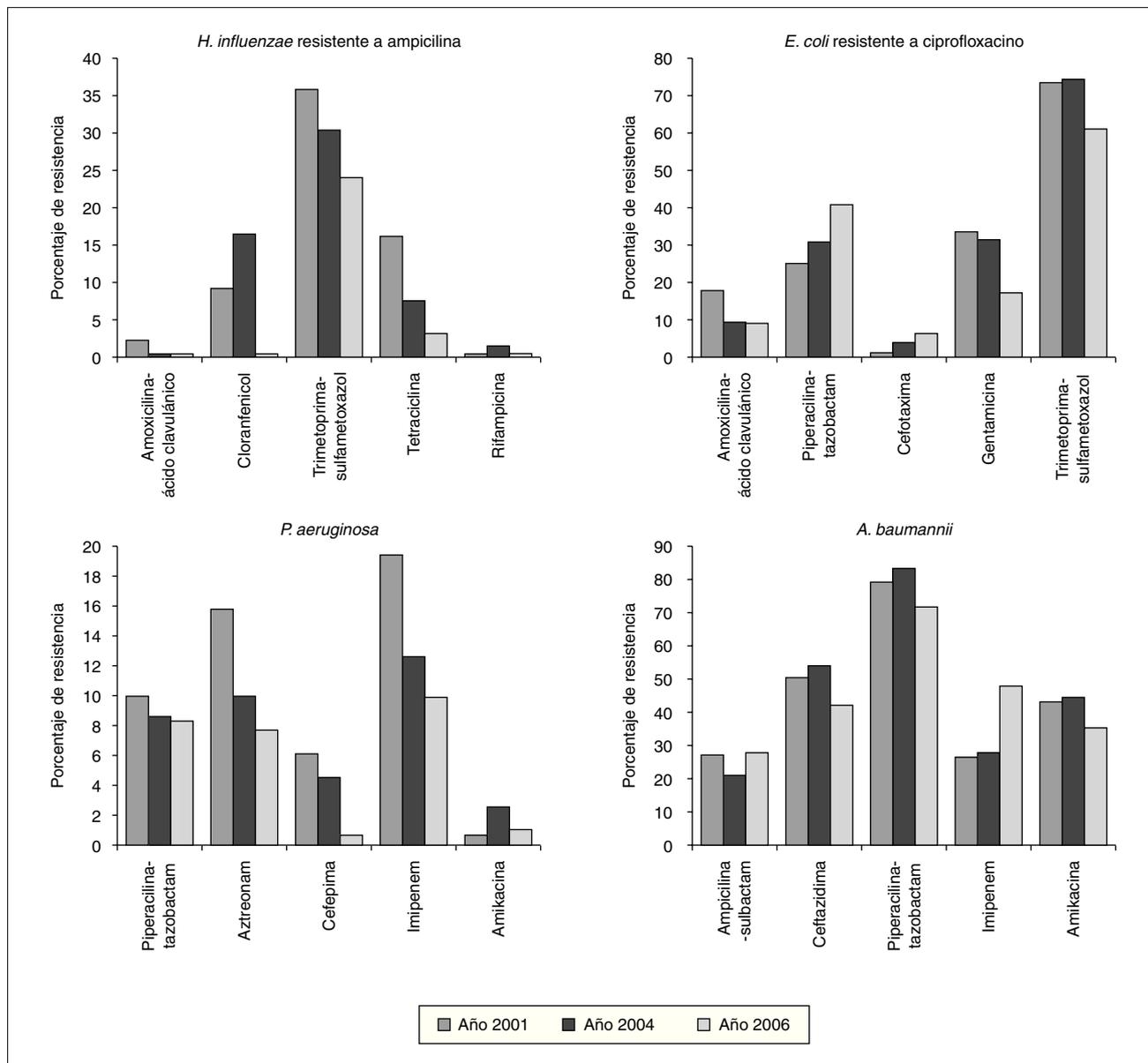


Figura 3. Evolución de la resistencia a diversos antimicrobianos de los microorganismos gramnegativos estudiados.

Pseudomonas aeruginosa

Los hospitales participantes enviaron un total de 181 cepas de *P. aeruginosa*, cuya procedencia fue la siguiente: tracto respiratorio (28,2%); piel y tejidos blandos (24,9%); orina (24,9%); sangre (8,8%); exudado ótico (7,2%); intraabdominal (4,4%), y otras (1,6%). Entre el 82 y el 91% de las cepas ha sido sensible a piperacilina y su combinación con tazobactam, aztreonam, ceftazidima y cefepima. Los porcentajes de sensibilidad a las 3 quinolonas incluidas en el estudio han oscilado entre el 75 y el 77%. De los 3 aminoglucósidos, amikacina ha sido el más activo; solamente hemos encontrado 2 cepas resistentes a este antibiótico y 2 cepas con sensibilidad intermedia. Tobramicina y gentamicina presentaron una actividad similar (alrededor del 90% de sensibilidad). Una de las 24 cepas no sensibles a imipenem dio positivo el test de sinergia de imipenem-EDTA, siendo los valores de la CIM

Tabla 3. Cambios en las incidencias de los patrones de resistencia más comunes de *S. pneumoniae* no sensible a penicilina y de *S. aureus* resistente a meticilina. Estudio VIRA 2001-2006

Microorganismo	Patrón de resistencia	Porcentaje de cepas		
		2001	2004	2006
<i>S. pneumoniae</i> no sensible a penicilina	E, T, SxT	27,5	38,1	32,6
	E, CL, T, SxT	34,1	27,3	23,9
	E, C, CI	26,9	21,5	14,1
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	E, CL, CI	33,7	48,7	33,4
	E, CL, G	29,4	24,2	12,4
	E, CL, CI, G	31,3	23,9	12,1

E: resistente a eritromicina; T: resistente a tetraciclina; SxT: resistente a trimetoprima-sulfametoxazol; CL: resistente a clindamicina; C: resistente a cloranfenicol; CI: resistente a ciprofloxacino; G: resistente a gentamicina.

de imipenem y de imipenem + EDTA de > 256 y 8 µg/ml, respectivamente.

Al comparar los resultados de este estudio con los efectuados anteriormente^{1,2} (fig. 3), se aprecia un descenso significativo ($p < 0,02$) en la tasa de resistencias a cefepima (del 6,2% en el año 2001 al 4,8% en el 2004 y al 0,6% en este estudio). También la resistencia a aztreonam ha registrado una disminución significativa (del 15,6% en el 2001 al 7,7% en el 2006; $p < 0,04$). La actividad de ciprofloxacino, levofloxacino y norfloxacino se mantiene estable a lo largo del período estudiado, al igual que los 3 aminoglucósidos ensayados y la piperacilina-tazobactam.

Acinetobacter baumannii

El 30,5% de las cepas de *A. baumannii* estudiadas procedía de tracto respiratorio, el 29,3% de piel y tejidos blandos, el 19,6% de orinas, el 8,7% de sangre y el 11,9% restante correspondía a diversas procedencias. Los antimicrobianos que han mostrado mayor actividad han sido ampicilina-sulbactam y cefepima, ambos con un porcentaje de resistencia del 28,3%. La mayoría de los aislamientos de *A. baumannii* fue resistente a ticarcilina, piperacilina, piperacilina-tazobactam, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino, levofloxacino y gentamicina (entre el 70 y el 87% de cepas resistentes). La tasa de resistencia a imipenem, que en los años 2001-2004 se había mantenido en torno al 27%, ha aumentado hasta el 47,8% en este estudio ($p < 0,005$). La actividad de los restantes antimicrobianos evaluados no ha experimentado variaciones significativas a lo largo del período 2001-2006 (fig. 3).

Las 44 cepas resistentes a imipenem procedían de 20 centros hospitalarios diferentes. Hubo 3 hospitales en los que las 5 cepas enviadas eran resistentes a imipenem, en un hospital enviaron cuatro, en otros 3 hospitales enviaron, cada uno de ellos, 3 cepas de estas características, y los 13 hospitales restantes enviaron 1 o 2 cepas resistentes a imipenem. Ninguno de los aislamientos resistentes o con sensibilidad intermedia a imipenem dio positivo el Etest® para la detección de MBL.

Discusión

***Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina**

Al igual que se observa una disminución significativa a lo largo de los tres estudios VIRA en el número de aislamientos de neumococo enviados por los centros participantes, también entre las cepas enviadas la proporción de las resistentes a penicilina ha disminuido significativamente: del 59,8% en el año 2001 al 30,2% en el 2004 ($p < 0,0001$) y al 14,3% en el último estudio ($p < 0,001$), con el consiguiente incremento de las cepas con sensibilidad intermedia (40,2, 69,8 y 85,7%, respectivamente). Este fenómeno ha sido ya constatado en la bibliografía reciente⁶⁻⁸. En los últimos 5 años, en España se ha registrado un descenso progresivo de la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos betalactámicos, lo cual se asocia a diferentes factores como la introducción de la vacuna conjugada heptavalente en la población infantil, la disminución del consumo de antibióticos y la sustitución de los clones internacionales multirresistentes por otros clones de *S. pneumoniae* sensibles⁶. Uno de los efectos observados en Estados Unidos tras la implantación de la vacuna conjugada del neumoco-

co en niños desde el año 2000, ha sido la disminución, tanto en niños como en adultos, de la tasa de infecciones neumocócicas invasivas por cepas resistentes⁸.

En el neumococo es común la resistencia cruzada entre la penicilina y los macrólidos, siendo dichas resistencias más elevadas en España que en otros países⁹⁻¹¹. La resistencia a eritromicina ha sido del 65,2%, cifra similar a la comunicada en otros estudios multicéntricos llevados a cabo en nuestro país^{7,12}. Por otra parte, en concordancia con lo descrito por García-Rey et al¹³ entre los neumococos no sensibles a penicilina, esta resistencia no ha experimentado variaciones con respecto a los 2 estudios VIRA anteriores^{1,2} (fig. 2).

En los últimos años, la aparición e incremento de aislamientos de neumococos multirresistentes ha dado lugar a una mayor utilización de las fluoroquinolonas con actividad frente al neumococo, como levofloxacino y moxifloxacino. Aunque, generalmente, con incidencias relativamente bajas, se han comunicado resistencias del neumococo a estas fluoroquinolonas, tanto en España⁹ como en otros países^{10,14,15}, así como también fracasos terapéuticos asociados a dichas resistencias¹⁶. En el presente estudio, las tasas de resistencia a levofloxacino y a moxifloxacino han sido del 5,4 y del 2,2%, respectivamente. Estas cifras son ligeramente superiores (2,9 y 0,7%, respectivamente) a las correspondientes al estudio VIRA efectuado en 2004², siendo esta diferencia no significativa. Tampoco el porcentaje de cepas que mostraron valores de la CIM de ciprofloxacino de 4 µg/ml o más ha experimentado variaciones significativas en el período 2001-2006, manteniéndose en torno al 6%, cifra similar a la comunicada por otro grupo de trabajo en nuestro país⁷.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina**

La resistencia a meticilina en *S. aureus* continúa siendo un problema importante. Recientemente se ha comunicado en un centro hospitalario español, entre los años 2002 y 2005, un incremento de esta resistencia del 39,9 al 46,4%¹⁷. Tal como se observa en la figura 1, la incidencia global de resistencia a meticilina en *S. aureus* (29,0%) del presente estudio no difiere significativamente a la obtenida en el estudio VIRA efectuado en 2004². Entre los aislamientos de SARM es frecuente la resistencia a clindamicina, eritromicina y ciprofloxacino, siendo en nuestro estudio del 33, 65 y 96%, respectivamente. Al comparar los resultados obtenidos en el año 2006 con los correspondientes a los estudios VIRA anteriores^{1,2}, observamos que las tasas de resistencia a eritromicina y clindamicina permanecen estables a lo largo de todo el período 2001-2006. Tampoco las tasas de resistencia a cloranfenicol, rifampicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol han experimentado variaciones significativas a lo largo de los años. Por el contrario, el porcentaje de resistencia a gentamicina correspondiente a los primeros 2 estudios (30-33%) disminuye significativamente ($p < 0,05$) al 18,5% en último período. La disminución de la resistencia a gentamicina en SARM ha sido comunicada recientemente en nuestro país¹⁸.

Un dato que queremos señalar, es la detección por primera vez, de un aislamiento no sensible a linezolid que presentaba una CIM de 64 µg/ml. La resistencia de SARM a linezolid es poco frecuente¹⁹. La mayoría de los estudios publicados no refieren resistencias a este antibiótico entre los aislamientos de SARM^{20,21}. Se han descrito algu-

nos casos en pacientes sometidos a tratamientos de duración prolongada con linezolid, habiéndose asociado dicha resistencia a mutaciones genéticas en el dominio V del gen 23S rRNA^{22,23}. En las cepas del año 2006 aparecen resistencias a quinupristina-dalfopristina, no detectadas en estudios anteriores. Las 8 cepas de SARM no sensibles a este antibiótico proceden de 3 hospitales diferentes. La detección de aislamientos de SARM resistentes a quinupristina-dalfopristina aparece raramente descrita en la literatura especializada^{19,20,24}, a excepción de la elevada tasa de resistencias en grampositivos comunicada por Luh et al²⁵ en Taiwán donde encontraron un 31% de SARM y un 16% de estafilococos coagulasa negativa no sensibles a este antibiótico. Teicoplanina se mantiene uniformemente activa a lo largo del período 2001-2006. Sin embargo, con respecto a vancomicina, es importante destacar el aislamiento en este estudio de una cepa que presenta, según los criterios del último documento del CLSI⁴, sensibilidad disminuida a este antibiótico (CIM 4 µg/ml). En los 2 estudios anteriores todos los aislamientos de SARM fueron inhibidos por concentraciones de vancomicina de 2 µg/ml o menos. Otro hecho que hemos observado es el incremento gradual que han experimentado los valores de las CIM de vancomicina a lo largo del período 2001-2006. A la concentración de 1 µg/ml la vancomicina inhibe el 93,5% de las cepas de SARM en el año 2001, el 79,2% en el año 2004 y el 69,1% en el año 2006. Estos datos nos parecen preocupantes, y aunque, por el momento, en España no se han comunicado aislamientos de SARM resistentes a vancomicina o con valores de CIM de 8 µg/ml, debemos estar alerta ante la posibilidad de tales aislamientos, utilizando para ello el medio selectivo adecuado que nos permita su detección en el laboratorio.

Estafilococos coagulasa negativa

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que la multiresistencia entre los aislamientos de estafilococos coagulasa negativa es frecuente. Al comparar con los resultados de los 2 estudios efectuados previamente^{1,2}, observamos que los porcentajes de resistencias a la mayoría de los antibióticos ensayados no han experimentado cambios significativos, exceptuando la gentamicina, cuya tasa de resistencia disminuye significativamente ($p < 0,002$) con respecto al estudio anterior (del 46,2 al 27,9%). Al igual que ocurre con las cepas de SARM, queremos destacar la aparición de resistencias a linezolid y a quinupristina-dalfopristina, no detectadas en los estudios anteriores^{1,2}. En el estudio nacional de resistencias a estafilococos llevado a cabo en nuestro país en el año 2002 no se encontró ningún aislamiento resistente a estos antibióticos²¹. La presencia de este tipo de resistencias aparece reflejada en la literatura médica muy raramente¹⁹. Luh et al²⁵, describieron en el año 2000 el aislamiento de 10 cepas de *S. haemolyticus* con una CIM a linezolid superior a 32 µg/ml. Más recientemente, Draghi et al²⁴ han notificado el aislamiento de una cepa de *S. epidermidis* con una CIM a linezolid de 32 µg/ml. Nuestros aislamientos correspondieron a *S. epidermidis* y a *S. hominis*, procedían de 2 hospitales diferentes y presentaron unos valores de CIM para la linezolid de 64 y 256 µg/ml, respectivamente.

La resistencia a teicoplanina se mantiene en cifras muy bajas, mientras que en otros países europeos la incidencia de aislamientos de *S. epidermidis* con sensibili-

dad disminuida a teicoplanina se ha incrementado notablemente^{26,27}.

Enterococcus faecium resistente a ampicilina

La tendencia creciente de la resistencia a la ampicilina en *E. faecium*, ya observada entre los años 2001 y 2004², se manifiesta también en el último período, aumentando del 52,1% en el año 2001 al 62,9% en el año 2006 ($p < 0,04$). En el presente estudio, se confirma que la multiresistencia entre los aislamientos de *E. faecium* resistentes a ampicilina es común y cada vez mayor. Al comparar con los resultados del estudio anterior², se aprecia un incremento significativo ($p < 0,05$) de la resistencia a rifampicina (del 68,5% en el año 2004 al 82,0% en el 2006). También las tasas de resistencia a otros antibióticos como, quinupristina-dalfopristina, alto nivel de resistencia a gentamicina y estreptomycin, han experimentado incrementos entre los años 2004 y 2006, aunque no significativos (del 21,3 al 29,2%, del 16,9 al 23,6% y del 70,8 al 75,3%, respectivamente).

La actividad de los glucopéptidos y de linezolid se mantiene prácticamente igual a lo largo del período 2001-2006. El 2,2% de los enterococos correspondientes al año 2006 muestran resistencia a vancomicina y teicoplanina. La prevalencia de enterococos resistentes a glucopéptidos es generalmente baja, tanto en España como en otros países europeos²⁸. El elevado porcentaje (57,3%) de cepas no sensibles a quinupristina-dalfopristina, ya comunicado en los 2 estudios VIRA anteriores^{1,2}, es superior al notificado recientemente por Oh et al²⁹ en Corea y similar al encontrado en un hospital de Madrid entre los aislamientos de *E. faecium* resistentes a ampicilina y causantes de bacteriemia³⁰. Por lo cual, consideramos que en nuestro medio, la quinupristina-dalfopristina no constituye una alternativa válida para el tratamiento de las infecciones causadas por *E. faecium* multiresistente.

Haemophilus influenzae resistente a ampicilina

La vacunación sistemática contra *H. influenzae* serotipo B desde octubre de 1998 en nuestro país, ha dado lugar a una disminución significativa de la enfermedad invasiva por este microorganismo entre la población infantil³¹. Sin embargo, *H. influenzae* continúa siendo uno de los patógenos más comunes causantes de infecciones respiratorias de origen comunitario como neumonía y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica. También aparece implicado frecuentemente en cuadros de sinusitis y otitis media aguda.

La prevalencia global de resistencia a ampicilina en *H. influenzae*, obtenida de acuerdo con los datos proporcionados por los diferentes centros participantes, es del 23,6%, similar a la correspondiente al último estudio VIRA² (22,05%). La bibliografía reciente consultada refleja cifras comprendidas entre el 22 y el 26%³²⁻³⁴. Al igual que en el estudio VIRA del año 2004², no hemos encontrado ningún aislamiento que fuera resistente a ampicilina y no productor de betalactamasa. Tales aislamientos han sido comunicados por otros autores españoles^{32,33} aunque en incidencias bajas. También la prevalencia en nuestro país de cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasa y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico es muy baja^{32,35}. En el primer estudio¹ encontramos 2 aislamientos con estas características, que no se han detectado pos-

teriormente. Gómez-Garcés et al³⁵ han comunicado un 3% de estos aislamientos en un estudio multicéntrico reciente.

La resistencia de *H. influenzae* a fluoroquinolonas es muy poco frecuente³⁶. En los 3 estudios VIRA no se ha detectado este tipo de resistencia. La resistencia a azitromicina (3%) es similar a la descrita por Jones et al¹² en un estudio multicéntrico europeo.

Al comparar las tasas de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol y tetraciclina de este estudio con las correspondientes de los 2 estudios VIRA anteriores^{1,2}, se observa una tendencia a la disminución de las mismas, aunque en el caso de trimetoprima-sulfametoxazol las diferencias no son significativas. La resistencia a cloranfenicol fue del 9,0% en el año 2001 y del 0,0% en el presente estudio ($p < 0,005$) y los porcentajes de resistencia a tetraciclina han disminuido del 16,0% en el año 2001 al 3,0% en el año 2006 ($p < 0,005$).

***Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino**

En diversas publicaciones españolas de los últimos años, se refleja la progresiva disminución de la sensibilidad de *E. coli* a las quinolonas³⁷⁻³⁹. Esta tendencia se evidencia también en nuestro estudio. La incidencia global de resistencia a ciprofloxacino comunicada por los hospitales participantes fue del 24,1% en el año 2001, del 25,5% en el 2004 y del 26,4% en el 2006.

El 12,1% de las cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino estudiadas fue productora de BLEE y procedía de 26 hospitales diferentes. Se observa, con respecto al estudio anterior, donde se experimentó un incremento significativo (del 1,1% en el año 2001 al 11,3% en el 2004), que sigue la tendencia al aumento de la prevalencia de *E. coli* productor de BLEE. En España, este incremento se ha descrito por diversos autores en los últimos años, tanto en aislamientos causantes de infecciones nosocomiales como comunitarias⁴⁰⁻⁴². La presencia de enterobacterias productoras de BLEE constituye un grave problema terapéutico, ya que estas bacterias son, además, resistentes a otros antibióticos, por lo que hay pocas opciones para el tratamiento de las infecciones que estas bacterias ocasionan. Entre los 44 aislados productores de BLEE, los porcentajes de resistencia a gentamicina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol han sido del 11,4, 27,3 y 59,1%, respectivamente.

Más del 40% de los aislados de *E. coli* ha sido resistente a piperacilina, siendo este porcentaje significativamente superior al 24,9% detectado en el año 2001 ($p < 0,00001$) y al 29,8% del año 2004 ($p < 0,002$). Por el contrario, la tasa de resistencia a gentamicina presenta una disminución significativa ($p < 0,00001$) con respecto a los valores correspondientes a los años 2001 y 2004, los cuales estaban comprendidos entre el 31 y el 33%. También se detecta una disminución significativa en la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol; en los primeros 2 estudios se mantuvo en torno al 74% y descendió al 62,5% en este estudio ($p < 0,001$).

Las resistencias a amoxicilina-ácido clavulánico y a cloranfenicol, que en el año 2004 habían experimentado una disminución significativa, se mantienen estables en el último período estudiado.

Pseudomonas aeruginosa

En nuestro estudio encontramos unos porcentajes de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos evaluados

inferiores a los descritos por otros grupos de trabajo, tanto en España^{43,44} como en otros países^{45,46}. El 3,3% de nuestras cepas muestra multiresistencia (resistencia a tres o más de los siguientes antibióticos: ceftazidima, ciprofloxacino, tobramicina e imipenem).

Al igual que en el estudio VIRA del año 2004², solamente una cepa dio positiva la prueba de Etest[®] MBL, tratándose probablemente de una cepa productora de MBL. En los últimos años, se han descrito brotes nosocomiales por *P. aeruginosa* productora de MBL en diversos países^{47,48}, lo cual puede constituir un problema terapéutico importante. Nuestros datos, en consonancia con los comunicados recientemente por Gutiérrez et al⁴⁹, confirman que en nuestro país, por el momento, la resistencia de *P. aeruginosa* mediada por MBL no constituye un problema creciente.

Acinetobacter baumannii

A. baumannii multiresistente se ha convertido en estos últimos años en un importante patógeno causante de brotes epidémicos hospitalarios, especialmente en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. Los patrones de resistencia de este microorganismo varían mucho de un hospital a otro⁵⁰ y entre los diferentes países⁵¹. Las tasas de resistencia a los antimicrobianos que nosotros hemos encontrado, difieren de las de otros países europeos, donde, en general, no son tan elevadas⁵¹. La mayoría de nuestros resultados coinciden con los de otros autores españoles^{50,52,53}. Sin embargo, se aprecian algunas diferencias, así los porcentajes de resistencia a cefotaxima, ceftazidima, cefepima y carbapenemas son ligeramente inferiores a los comunicados por Gallego et al⁵² en el País Vasco. En el estudio multicéntrico⁵³ llevado a cabo por la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), la resistencia a ceftazidima es superior a la de nuestro estudio (76,8% frente a 41,3%) mientras que la de tobramicina es más baja (35% frente a 56,5%).

En este estudio se constata, de acuerdo con la bibliografía revisada^{50,52}, la multiresistencia de *A. baumannii*, así como la prevalencia cada vez mayor de la resistencia a imipenem. Como ya se ha comentado, la tasa de resistencia a imipenem en el año 2006 ha sido significativamente superior con respecto a la obtenida en años anteriores. Las cepas resistentes a imipenem que, en el 41% de los casos procedían de infecciones de tracto respiratorio, presentan resistencia cruzada con la mayoría de los antibióticos disponibles. Más del 90% de estas cepas son además resistentes a piperacilina-tazobactam, gentamicina y ciprofloxacino; entre el 75 y el 84% de las mismas son resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol, tobramicina y cefotaxima y alrededor del 50% presenta resistencia a tetraciclina, amikacina, ampicilina-sulbactam y ceftazidima. El antibiótico más activo frente a las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem es cefepima con 22,7% de sensibilidad. En un centro hospitalario de nuestro país se demuestra que la elevada resistencia a imipenem es debida a la diseminación de un clon mayoritario que produce carbapenemasas tipo OXA, en el que también se ha detectado, aunque en menor proporción metalobetalactamasas⁵². En otros países la resistencia a carbapenemas mediada por la producción de MBL presenta una mayor prevalencia. Así, en Corea, Yong et al⁵⁴, describen hasta un 26,5%

de aislados de *Acinetobacter* spp. resistentes a imipenem productores de MBL. Ninguna de nuestras cepas resistentes a imipenem ha dado positivo el test de la producción de MBL mediante tiras de Etest®. Gallego et al⁵², de un total de 76 cepas de *A. baumannii*, resistentes a imipenem, encontraron siete que daban positivo este test. En 20 (51,3%) de los 39 hospitales participantes se aíslan cepas resistentes a imipenem y en tres de ellos todas las cepas enviadas son resistentes, lo que indica la diseminación de clones de *A. baumannii* multirresistentes en el medio hospitalario.

Al analizar los resultados obtenidos en los 3 estudios VIRA se observa, para la mayoría de los antibióticos evaluados, un incremento de las tasas de resistencia o una estabilización de las mismas, exceptuando algunos casos, como el descenso de la resistencia a betalactámicos en *S. pneumoniae*. En la actualidad, el tratamiento de las infecciones que las diferentes bacterias multirresistentes anteriormente comentadas ocasionan, constituye un grave problema debido a las escasas opciones terapéuticas de que disponemos. De todo lo anteriormente comentado, se deduce la necesidad de establecer mecanismos adecuados de vigilancia epidemiológica para evitar la diseminación de las bacterias multirresistentes y lograr un mejor control de la infección nosocomial. También queremos subrayar la importancia de la utilización racional y prudente de los antibióticos, así como la necesidad de fomentar la investigación de nuevos fármacos que sean capaces de evadir los mecanismos de resistencia.

Agradecimientos

Deseamos agradecer la colaboración de Sanofi Aventis en la realización de este trabajo.

Relación de miembros del Grupo VIRA

Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Infanta Cristina (Badajoz), Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Barcelona), Hospital de Basurto (Bilbao), Complejo Hospitalario de Cáceres (Cáceres), Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas del Narcea), Complejo Hospitalario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva de la Serena (Don Benito), Hospital General Universitario de Elche (Elche), Hospital Universitario de Getafe (Getafe), Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves (Granada), Hospital General y Universitario de Guadalajara (Guadalajara), Hospital Severo Ochoa (Leganés), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Santa Cristina (Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Complejo Hospitalario Móstoles-Alcorcón (Móstoles), Hospital Central de la Defensa (Madrid), Hospital de Mérida (Mérida), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer (Murcia), Hospital Son Llàtzer (Palma de Mallorca), Hospital Insular de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital General de las Palmas de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital de Navarra (Pamplona/Iruña), Hospital Clínico (Salamanca), Hospital Clínico Universitario de Santiago (Santiago de Compostela), Hospital General (Segovia), Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Complejo Hospitalario Virgen de la Macarena (Sevilla), Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Valme (Sevilla), Instituto Valenciano de Oncología (Valencia), Hospital de Sagunto (Valencia), Hospital Universitario La Fe (Valencia), Hospital Universitario de Valladolid (Valladolid), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

Bibliografía

- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Sánchez AB y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:503-10.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:517-25.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. M7-A7. 7th ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
- Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32:885-91.
- Fenoll A, Ardanuy C, Pallarés R, Casal J, Liñares J; and the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Decrease of antimicrobial resistance and changes in serotype distribution among invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Barcelona (1997-2003). 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington Oct 30-Nov 2, 2004. Abstract C2-827, p. 99.
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, core-sistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965-72.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455-63.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3334-40.
- Reinert RR, Reinert S, Van der Linden M, Cil MY, Al Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2903-13.
- Schito GC, Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003). *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:479-85.
- Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA, Karlowsky JA, Thornsberry C, Sahm DF. *In vitro* susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000-2001. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:590-9.
- García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, Baquero F. Evolution of penicillin and erythromycin co-resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22:541-4.
- Richter SS, Heilmann KP, Beekmann SE, Miller NJ, Rice CL, Doern GV. The molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* with quinolone resistance mutations. *Clin Infect Dis.* 2005;40:225-35.
- Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48:2101-7.
- Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis.* 2005;41:118-21.
- García-Mayorgas AD, Causse M, Rodríguez F, Ibarra A, Solís F, Casal M. Evolución de la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* en la provincia de Córdoba (España) en los años 2002-2005. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18:328-30.
- Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol.* 2006;44:266-70.
- Ross JE, Anderregg TR, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002: report from the worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52:53-8.
- Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program assessing isolates from 16 nations. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:279-87.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4240-5.

22. Wilson P, Andrews JA, Charlesworth R, Walesby R, Singer M, Farrell DJ, et al. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:186-8.
23. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis*. 2004;190:311-7.
24. Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. *In vitro* activity of linezolid against key gram-positive organisms isolated in the United States: results of the LEADER 2004 surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5024-32.
25. Luh KT, Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, Chen YC, Lu JJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3374-80.
26. Maniati M, Petinaki E, Kontos, Maniatis AN, Spiliopoulou I, Petropoulou-Myrona D, et al. Rapid increase in numbers of *Staphylococcus epidermidis* strains with reduced susceptibility to teicoplanin in Greece. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:346-8.
27. Trueba F, Garrabe E, Hader R, Fabre R, Cavallo JD, Tsvetkova K, et al. High prevalence of teicoplanin resistance among *Staphylococcus epidermidis* strains in a 5-year retrospective study. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1922-3.
28. Mutnick AH, Biedenbach DJ, Jones RN. Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;46:63-8.
29. Oh WS, Ko KS, Song JH, Lee MY, Park S, Peck KR, et al. High rate of resistance to quinupristin-dalfopristin in *Enterococcus faecium* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5176-8.
30. Coque TM, Willems RJ, Fortún J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish university hospital: setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2693-700.
31. Villó S, Sirerol N, Blanco González JE, Sevilla Ramos P, Vegas Muñoz E, García Herrero MA, Álvarez Coca J, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo B. Estudio retrospectivo de 12 años. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:150-5.
32. Orden Martínez B, Martínez-Ruiz R, Millán Pérez R. Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus* spp. en el Área 6 de la Comunidad de Madrid (2000-2004). *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:173-8.
33. Gené A, García-García JJ, Domingo A, Wienberg P, Palacín E. Etiología de la otitis media aguda en un hospital pediátrico y sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos implicados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:377-80.
34. Calvo A, Amores R, Valero E, Fuentes F, Gómez-Lus ML, Prieto J. Activity of oral antibiotics against respiratory tract pathogens in Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:436-43.
35. Gómez-Garcés JL, Alós JI, Alhambra A, Hernáiz C. Actividad de ertapenem y otros 19 antimicrobianos frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aislados del tracto respiratorio resistentes a betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:67-70.
36. Ho PL, Mak GC, Tse CW, Chow KH, Cheung CH. Invasive *Haemophilus influenzae* isolates with decreased levofloxacin susceptibility in Hong Kong. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:366.
37. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:197-201.
38. Gómez-Martínez J, Marco F, Mensa J, Espasa M, Martínez JA, Jiménez de Anta MT. Actividad *in vitro* de fluorquinolonas y antibióticos betalactámicos administrados por vía oral frente a aislamientos clínicos de *Escherichia coli*. *Rev Esp Quimioter*. 1999;12:54-7.
39. García del Busto Remón A, Pardo F, Moreno R, Galiano JV. Bacilos gram negativos aislados en un hospital general: alta tasa de resistencias frente a ciprofloxacino. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996;14:276-7.
40. Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J, and Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:546-53.
41. Miró E, Mirelis B, Navarro F, Rivera A, Mesa RJ, Roig MC, et al. Surveillance of extended-spectrum beta-lactamases from clinical samples and faecal carriers in Barcelona, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:1152-5.
42. Yagüe A, Cebrián L, Rodríguez-Díaz JC, Gonzalo-Jiménez N, Royo G, Campillos P, et al. Cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el período 1999-2003. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:76-9.
43. Bouza E, García-Garrote F, Cerenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:981-2.
44. Guerrero C, Cesteros R, Miranda A, Menasalvas A, Blázquez R, Segovia M. Sensibilidad a antimicrobianos de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Murcia. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:444-9.
45. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:315-21.
46. Landman D, Bratu S, Alam M, Quale J. Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin B. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:954-7.
47. Marra AR, Pereira CA, Gales AC, Menezes LC, Cal RG, De Souza JM, et al. Bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:388-90.
48. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5094-101.
49. Gutiérrez O, Cerenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, Pérez JL, et al. Caracterización y epidemiología molecular de la resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* en los hospitales españoles. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Valencia 10-13 de mayo, 2006. Resumen 231. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (Espec Congr):86-7.
50. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* aislados en hospitales españoles. Estudio multicéntrico nacional: proyecto GEIH-Ab 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:267-71.
51. Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:684-704.
52. Gallego L, Canduela MJ, Sevillano E, Pujana I, Calvo F, Umarán A, et al. Detección de carbapenemasas en clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:262-6.
53. Migueláñez S, García-Estébanez C, Oteo J, Campos J, Martí S, Vila J, et al. Estudio multicéntrico de la Red Española de Patología Infecciosa (REPI) sobre infecciones por *Acinetobacter baumannii*. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Valencia, 10-13 de mayo 2006. Resumen 265. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (Espec Congr):99.
54. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim CK, Park YH, Yum JH, et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Enterobacteriaceae* from Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1884-6.