

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA MICROBIANA A FLUORQUINOLONAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

J.A. QUEIPO ZARAGOZÁ, A. BUDÍA ALBA, E. MASCAROS GARCÍA*,
A. GÓMEZ-FERRER LOZANO, M. GOBERNADO SERRANO*, J.F. JIMÉNEZ CRUZ

Servicio de Urología. *Servicio de Microbiología. Hospital Universitario "La Fe". Valencia.

PALABRAS CLAVE:

Quinolonas. Resistencia. Epidemiología. Infección urinaria.

KEY WORDS:

Quinolones. Resistance. Epidemiology. Urinary infection.

Actas Urol Esp. 24 (5): 381-387, 2000

RESUMEN

En el ámbito de un hospital terciario de referencia como es el Hospital La Fe, hemos realizado un estudio retrospectivo de los principales microorganismos productores de infección urinaria y su sensibilidad a fluorquinolonas durante el periodo 1990-1998, con el fin de cuantificar el incremento de resistencias producido, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. El motivo que nos ha movido a ello ha sido la evidencia clínica de resistencias a dichos antimicrobianos. En la actualidad *E. coli* sigue siendo el microorganismo más frecuentemente aislado, en todos los tipos de infección urinaria y tanto en infecciones intrahospitalarias (50%) como extrahospitalarias (63%), seguido de *E. faecalis*, *P. mirabilis*, y *Klebsiella*. Existen diferencias en cuanto a los microorganismos aislados si comparamos pacientes de policlínica, ingresados o de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La resistencia actual respecto a las fluorquinolonas se sitúa globalmente en el 23% para *E. coli*, 28% para *E. faecalis*, 6,5% para *P. mirabilis*, 5% para *Klebsiella spp*, 15% para *Pseudomonas aeruginosa* y 9% para *Enterobacter spp*. Si comparamos estos resultados con los de los inicios de los años 90 se aprecia un incremento progresivo muy importante para *E. coli* (de 3 a 23%), para *E. faecalis* (de 4,5 a 28%) y para *Pseudomonas aeruginosa* (de 4 a 15%) con mucho menor incremento para el resto de microorganismos.

Las causas que han determinado este incremento son múltiples, implicándose el uso masivo de quinolonas no sólo en humanos sino también en animales, con variaciones en función de la edad y de áreas geográficas. Si se generaliza este importante incremento conducirá en un futuro al uso de fluorquinolonas basado en la sensibilidad obtenida en cultivos, sobre todo en infecciones urinarias graves.

ABSTRACT

Within the setting of a reference tertiary hospital such as Hospital La Fe, a retrospective study of major germs responsible for urinary infections and their susceptibility to fluorquinolones was conducted between 1990-1998 in an attempt to quantify the increased resistance found in both in- and out-patients. The rationale for the study was the clinical evidence of resistance to those antimicrobials.

E. coli continues to be the most frequently isolated micro-organism in all types of urinary infections in both intra-hospital (50%) and extra-hospital infections (63%), followed by *E. faecalis*, *P. mirabilis*, and *Klebsiella*. When ward patients are compared to patients in Intensive Care Units (ICUs) a number of differences become apparent as regard to the isolated micro-organisms.

Current resistance to fluorquinolones is about 23% for *E. coli*, 28% for *E. faecalis*, 6.5% for *P. mirabilis*, 5% for *Klebsiella spp*, 15% for *Pseudomonas aeruginosa* and 9% for *Enterobacter spp*. When these results are compared to those seen at the beginning of the '90s a highly significant increase is noted for *E. coli* (from 3 to 23%), *E. faecalis* (from 4.5 to 28%) and *Pseudomonas aeruginosa* (from 4 to 15%) with a much lower increase for the remaining micro-organisms.

The reasons behind such an increase are numerous, the major one being the massive use of quinolones both in humans and animals, with variations based on age and geographic region. Generalisation of this major increase would lead to future use of fluorquinolones based on susceptibility in culture, particularly in serious urinary infections.

Las infecciones urinarias son una de las enfermedades más frecuentes en urología, constituyendo un grupo nosológico de gran importancia que requiere una aproximación diagnóstica y terapéutica óptima dada la gravedad que potencialmente puede presentar.

A menudo es necesario instaurar un tratamiento antibiótico empírico hasta obtener datos microbiológicos de laboratorio respecto a la etiología y sensibilidad antibiótica. Ello a llevado a un gran consumo de antibióticos en la infección urológica constituyendo el grupo de las quinolonas uno de los más utilizados, sobre todo en atención primaria.

La elección empírica de antibióticos se debe basar en datos epidemiológicos de sensibilidades de cada zona, para de esta forma optimizar el tratamiento, controlando la aparición de resistencias y reduciendo gastos. En el grupo de las quinolonas, ante el uso masivo e indiscriminado que se ha producido al presentarse como antibióticos de 1ª línea en los inicios de esta década, es necesario evaluar su actual actividad antibacteriana, especialmente para su elección empírica. Por ello habría que conocer los principales microorganismos implicados en las diversas formas de infección urinaria, ya sean cistitis, pielonefritis agudas e infecciones del tracto urinario complicadas. También el espectro microbiológico en función de la procedencia de la muestra de orina (paciente ambulatorio, ingresado en el hospital o procedente de la U.C.I.) y su evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación describiremos la resistencia actual de los microorganismos aislados en orina con respecto a las fluorquinolonas principalmente ciprofloxacino (como representante del grupo), y la evolución que ha sufrido dicha resistencia en los años 1990-1998, con especial énfasis para *Escherichia coli*, analizando la influencia de diversos factores como la edad del paciente entre otros. Para ello hemos realizado un estudio retrospectivo de los urocultivos procedentes del Área Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia. Como hospital de referencia atiende a una población aproximada de 600.000 habitantes. El periodo de estudio ha comprendido los años 1990 hasta 1998.

Se ha analizado la sensibilidad antimicrobiana "in vitro" a quinolonas (cipro/ofloxacino), con el método de difusión en placa, utilizando discos que tenían una carga de 10 microgramos de antibiótico. Según los criterios establecidos a lo largo de los años por el NCCLS americano (National Commette for Clinical Laboratory Standards) y concretamente los del último año por el procedimiento M100-S8 (NCCLS: Documento M100-S8; Wayne, Pensylvania, 1998), considerando para ciprofloxacino cepas sensibles las inhibidas con < 1 mgr./l y resistentes las de > 4 mgr./l. Para cada aislamiento se registró entre otros datos, la edad y sexo del paciente, enfermedad urológica, lugar de procedencia, microorganismo y sensibilidad antimicrobiana. La sensibilidad de los patógenos aislados en 1998 (6.214 cultivos positivos) se comparó con la de los años 90-97 (46.876 cultivos positivos).

RESULTADOS

Del gran espectro microbiológico considerado potencialmente patógeno en infecciones urinarias no complicadas, a solo 6 de ellos se les pueden considerar como causantes mayoritarios, ya que comprenden más del 95% de casos. En las infecciones urinarias complicadas aunque el abanico etiológico es mayor, con la aparición de nuevas especies microbianas, siguen siendo mayoritarios dicho grupo de microorganismos.

Los microorganismos aislados más frecuentes han sido globalmente por orden de frecuencia: *E. coli*, seguido por *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. saprophyticus* y levaduras.

En todos los distintos tipos de infección urinaria, ya sean cistitis, pielonefritis aguda o infecciones del tracto urinario complicadas, *E. coli* ha sido con diferencia el microorganismo más frecuentemente aislado, sobre todo en cistitis y pielonefritis aguda. En las cistitis el *S. saprophyticus* ocupa el segundo lugar, siendo *Proteus* y *Klebsiella* los implicados en segundo y tercer lugar en las pielonefritis agudas. En las infecciones del tracto urinario complicadas, destacan por su frecuencia *E. faecalis* y *P. aeruginosa*, más próximas en frecuencia a *E. coli*. Las levaduras son poco frecuentes y aparecen en infecciones del tracto urinario complicadas. En la Figura 1 se representan el tipo de infección urinaria y la frecuencia de aparición

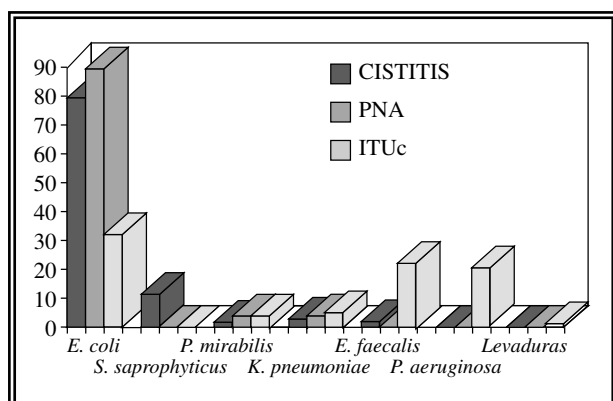


FIGURA 1. Infecciones urinarias: tipos y principales bacterias aisladas.

de las principales bacterias implicadas durante el año 1998. La variación del espectro microbiológico durante esta década ha sido poco importante.

Si analizamos el agente etiológico en función del origen del cultivo (ambulatorio, nosocomial o de pacientes ingresados en la U.C.I.), también *E. coli* es el microorganismo más aislado, seguido a distancia de *E. faecalis*, *P. mirabilis* y *Klebsiella*. En los cultivos procedentes de la UCI existen diferencias importantes con un espectro microbiológico más heterogéneo y donde cabe destacar que *P. aeruginosa* ocupa el segundo lugar en frecuencia seguida de *Candida*. En cualquier caso los microorganismos gram-negativos son los más frecuentemente aislados, (82% en pacientes ambulatorios y 71 % en pacientes ingresados en el hospital) (Figs. 2-4).

Respecto a la resistencia actual a las fluorquinolonas (considerando a cipro/ofloxacino como representantes del grupo) se sitúa, en relación a los 6.214 cultivos positivos del año 1998, en torno

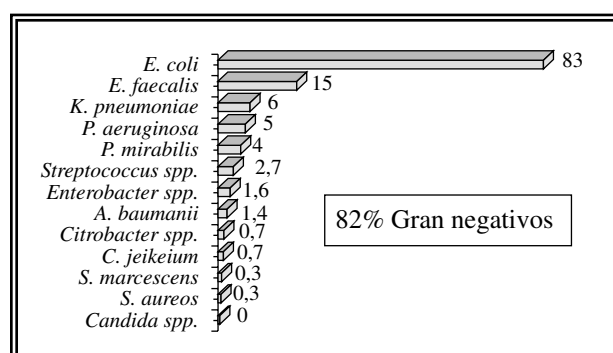


FIGURA 2. Etiología: policlínica/ambulatorio (Hospital La Fe 1998).

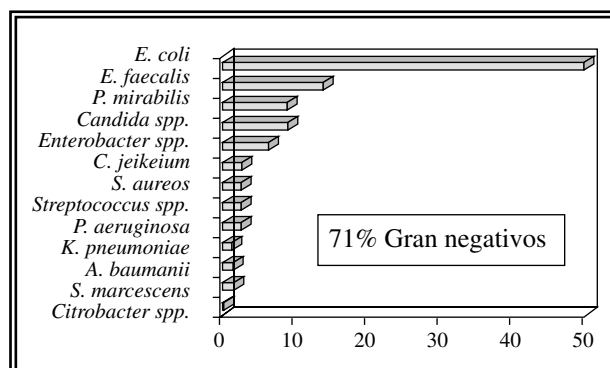


FIGURA 3. Etiología: pacientes ingresados (Hospital La Fe 1998).

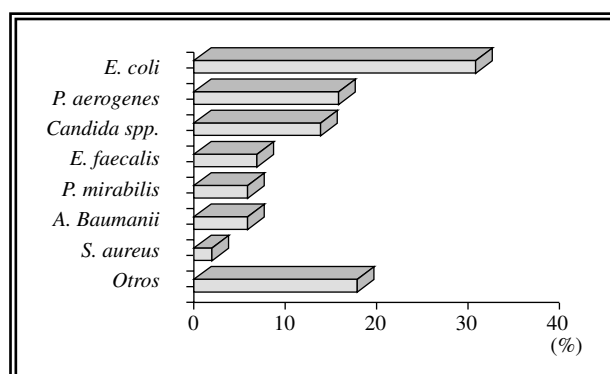


FIGURA 4. Etiología: pacientes de U.C.I. (Hospital La Fe 1998).

al 23% para *E. coli*, 28% para *E. faecalis*, 6,5 para *P. mirabilis*, 5% para *Klebsiella*, 15% para *P. aeruginosa*, 13% para *S. aureus*, 53% para *Acinetobacter*, 9% para *Enterobacter* 25% para *S. saprophyticus* y 6% para *E. aerogenes*.

En los cultivos procedentes de pacientes con infecciones urinarias complicadas extrahospitalarias, la resistencia es relativamente mayor, debido a los tratamientos prolongados con quinolonas a que se ven sometidos estos pacientes.

Si analizamos la resistencia de *E. coli* se puede apreciar un ascenso paulatino de la misma desde los inicios de los años 90, en que se situaba en el 3% en nuestro hospital. El incremento de resistencias ha sido mayor cada año a medida que nos acercamos al año 1998, si bien con ligeros descensos de dicha progresión en 1993 y 1995 (Fig. 5).

Es importante señalar al factor edad del paciente ya que se aprecia un importante incremento de la resistencia con la edad. Así en niños

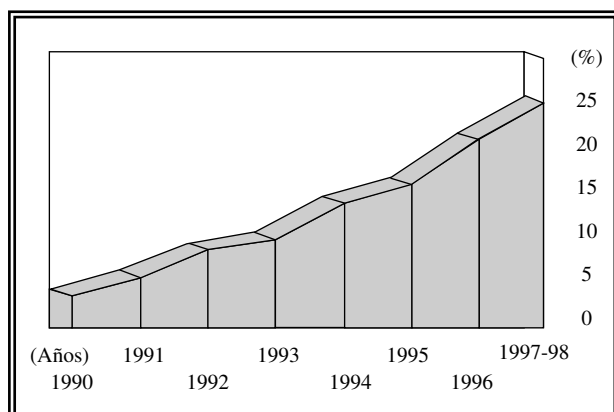


FIGURA 5. Evolución de la resistencia en función de la edad.

es insignificante mientras que en ancianos sobrepasa el 50% de cepas. Es a partir de los 20 años de edad cuando comienzan a aparecer las resistencias.

Ello es debido lógicamente al mayor uso que se realiza en la edad adulta, dado los problemas que pueden producir las fluorquinolonas en la infancia durante el desarrollo (se han demostrado artropatías en animales inmaduros que contraindicarían el uso de estos fármacos en niños y embarazadas¹), y la existencia de tratamientos prolongados en personas de edad avanzada con enfermedad de base (Fig. 6).

Respecto al resto de microorganismos la evolución ha sido igualmente creciente aunque con diferente grado: importante incremento en *E. faecalis*, que ha pasado de un 4,5% a un 28% en la actualidad; más moderado se ha producido en *P. aeruginosa* pasando de un 3 a un 15%; y menores en *P. mirabilis* y *Klebsiella*, en que han pasado ambos del 2% al 6,5 y 5% respectivamente (Fig. 7).

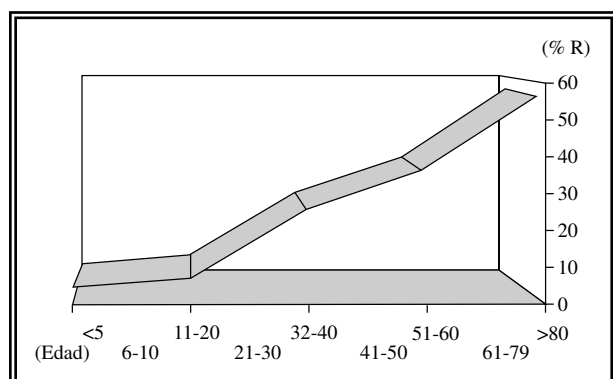


FIGURA 6. *E. coli*: evolución de la resistencia en función de la edad.

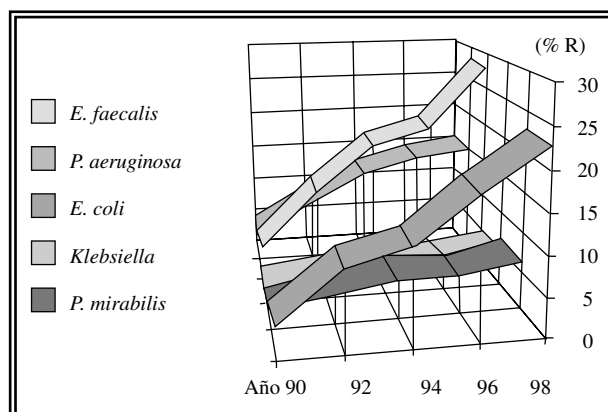


FIGURA 7. Evolución de resistencia a fluorquinolonas (ciprofloxacino) de los principales microorganismos productores de infección urinaria.

DISCUSIÓN

Las fluorquinolonas son un grupo de antimicrobianos que han tenido gran aceptación dadas las características que les aproximan a antimicrobianos ideales: amplio espectro de acción, potencia bactericida, propiedades farmacocinéticas (buena biodisponibilidad oral, baja unión a proteínas plasmáticas y eliminación renal), sin olvidar su buena tolerancia.

Existen diversos grupos de quinolonas en función de su estructura química, siendo las más conocidas las fluorquinolonas y dentro de este grupo sus diversas generaciones (Tabla I).

Mecanismo de acción

Actúan en el interior de la bacteria, siendo necesario penetrar a través de las porinas de la pared celular y luego por la membrana citoplásmica. Ya en el interior actúan inhibiendo la enzima DNA-girasa, una topoisomerasa tipo II que contiene cuatro subunidades, dos monómeros A y dos monómeros B, codificados por los genes *gyrA* y *gyrB* respectivamente. Esta DNA-girasa interviene en el proceso de transcripción del DNA a través de su actividad de superenrollamiento de las bandas de DNA²⁻⁴.

Concretamente el mecanismo de acción más conocido es la unión del antibiótico a la subunidad A, quedando inhibida la girasa y dando como resultado que el DNA queda expandido sin espacio suficiente en el interior bacteriano⁴. La bacteria responde a la inhibición de la enzima con un mecanismo de liberación de exonucleasas que ata-

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LAS QUINOLONAS EN FUNCIÓN DE SU ACTIVIDAD Y FARMACOCINÉTICA

1ª Generación	2ª Generación	3ª Generación	4ª Generación
Ácido nalidíxico	Norfloxacin	Lomefloxacin	Tosufloxacin
Enoxacin	Ofloxacin	Difloxacin	Clinafloxacin
Cinoxacin	Ciprofloxacin	Esparfloxacin	Gatifloxacin
Ácido piromídico	Pefloxacin	Fleroxacin	Gemifloxacin
Ácido pipemídico		Tosufloxacin	
Rosoxacin		Levofloxacin	
		Clinafloxacin	
		Nadifloxacin	
		Grepafloxacin	
		Amifloxacin	
		Trovafoxacin	
		CI-990	

can a su propio DNA, interrumpiéndose la actividad celular y destruyéndose la bacteria^{5,6}. También se ha descrito otra diana similar a la topoisomerasa II: la topoisomerasa IV⁷. En las células humanas también existe una topoisomerasa II pero con distinta estructura y sin actividad sobre la DNA-girasa⁸.

Resistencia

La selección de cepas resistentes es un proceso lento que varía entre el tipo de quinolona, la especie microbiológica y la concentración tisular. Los mecanismos fundamentales de resistencia son fundamentalmente tres, siendo el más importante la alteración de la subunidad A de la topoisomerasa II de la DNA-girasa, por alteración del gen "gyr A"^{9,10}. En *E. coli* con resistencia elevada a fluorquinolonas, las alteraciones se producen sobre todo en zonas específicas del gen "gyrA" (nalA, nfxA, cfxA)¹¹.

El segundo mecanismo de resistencia se basa en alteraciones de los genes de las proteínas de membrana externa (Omp) que determinan la permeabilidad de la pared celular frente a la entrada del antibiótico. Dado que las diferentes quinolonas utilizan en función de su grado de hidrofilia-hidrofobia, distintas vías de penetración, las resistencias por este mecanismo serán diferentes entre las diversas quinolonas¹².

El tercer mecanismo se basa en alteraciones del

paso del fármaco a través de la membrana citoplásmica, importante sobre todo en microorganismos gram-positivos¹³. Así en *S. aureus* resistente por este mecanismo, se aprecia reducción de la concentración de quinolonas en el citoplasma bacteriano pues la proteína NorA expulsa el fármaco al exterior de la célula (flujo externo)¹⁴.

Los principales mecanismos de aparición de las resistencias para los distintos microorganismos son: en *E. coli*, las resistencias se producen por todos los mecanismos descritos (alteraciones en la gyrA, gyrB, topoisomerasa IV, dificultad en la entrada y por el incremento del reflujo al exterior del antibiótico). En *E. faecalis* por alteraciones de la gyrA, en *P. mirabilis* por alteraciones de la gyrA y gyrB. En *K. pneumoniae* por alteraciones de la gyrA y topoisomerasa IV. En *S. aureus* por aumento del reflujo al exterior del antibiótico.

El importante incremento en la tasa de resistencia se debe fundamentalmente a tres factores:

- El uso masivo e indiscriminado que se ha hecho de este grupo de antibióticos, dadas sus características de idoneidad, utilizándose de 1ª elección tanto en tratamientos cortos como para tratamientos prolongados.

- La tendencia natural de las bacterias a defenderse, con resistencia cruzada entre las distintas moléculas de este grupo, e incluso con moléculas no relacionadas como la tetraciclina, cloranfenicol, trimetoprim e imipenem¹⁵⁻¹⁷.

– Transmisión del antibiótico desde animales.

En veterinaria es un grupo de antimicrobianos muy utilizado, estimándose que casi la mitad de antibióticos utilizados en animales son quinolonas, de manera que el consumo humano de carnes procedentes de estos animales determina la inoculación crónica de pequeñas dosis, lo cual es un factor determinante para la selección de cepas resistentes. En los animales la resistencia también es importante, constatando que en las aves el 32% de cepas de *E. coli* son resistentes a fluorquinolonas, y el 9% en el ganado porcino (Fuente: Veterindustria).

Si revisamos la literatura diversos autores ratifican el incremento progresivo en las resistencias a fluorquinolonas de los diversos microorganismos. Así tanto en *E. coli* como en el resto de microorganismos los resultados son superponibles a los nuestros. En España durante los años 1991-1996 se han referido resistencias que oscilan del 7 al 21% (Tabla II)¹⁸⁻²⁷.

La evolución de las resistencias es mayor en las infecciones urinarias complicadas, dado el mayor contacto crónico con el antibiótico, es por ello por lo que en los microorganismos implicados en infecciones del tracto urinario complicadas el incremento de resistencias ha sido mayor (*E. coli*, *E. faecalis* y *Pseudomonas*).

CONCLUSIÓN

En la última década el uso de fluorquinolonas ha sido masivo, dados los excelentes resultados clínicos que aportaban; pero por el progresivo aumento de las resistencias aparecidas, sobre todo en *E. coli* y *E. faecalis*, hay que valorar su uso como tratamiento de primera línea, ya que si esta situación se generaliza llevaría al uso basado en la sensibilidad *in vitro* sobre todo en infecciones urinarias graves.

Las nuevas quinolonas, si bien mejoran sus características farmacocinéticas y de tolerabilidad, no parecen incrementar en gran medida su actividad antimicrobiana, por las resistencias cruzadas con las fluorquinolonas clásicas.

Es necesario un estudio epidemiológico permanente sobre las sensibilidad microbiológica de cada medio, para que en el tratamiento empírico por imperativo clínico se pueda actuar en consecuencia. Las estadísticas sobre la prevalencia de uropatógenos y sensibilidad solo son vigentes a corto plazo y a nivel local, es decir para la propia área sanitaria de donde proceden los datos. Es probable que el “uso racional de quinolonas” descienda los niveles de resistencia a cotas más aceptables.

TABLA II

RESISTENCIA DE *E. COLI* A FLUORQUINOLONAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Autor	Lugar	Año	% R	Referencia
E. Pérez-T ¹⁸	S. Sebastián	90	7,1	EJCMID 93; 12:349
C. López ¹⁹	Huesca/Zar.	91	7,2	REQ 93; 6:155
R. Alonso ²⁰	Multicént.	92	9,7	REQ 93; 6:160
L. Martínez ²¹	Sevilla	92	7,3	EIMC 93; 9:474
MF. Brezmes ²²	Zamora	93	7,0	REQ 94; 7:341
R. Martínez ²³	Madrid	94	11,6	REQ 94; 7:351
JC. Rodríguez ²⁴	Alicante	94	15,6	REQ 95; 8:73
J. Pardo ²⁵	Castellón	95	15,8	REQ 95; 8:289
A. García ²⁶	Castellón	95	16,9	EIMC 96; 14:276
Jl. Cardenal ²⁷	Cáceres	95	21,0	REQ 96; 9:266

EJCMID: Eur J Clin Microbiol Infect Dis

REQ: Rev Esp Quimioter

EIMC: Enferm Enfec Microbiol Clin

REFERENCIAS

1. DAVIS R, MARKHAM A, BALFOUR JA: Ciprofloxacin. An update review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996; **51**: 1.019-1.074.
2. SMITH JT: Chemistry and mode of action of 4-quinolone agents. *Fortschr Antimikrob Chemother* 1984; **3**: 493-508.
3. COZZARELLI NR: DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science* 1980; **207**: 953-960.
4. SHEN LL, PERNETT A: Mechanism of inhibition of DNA gyrase by analogs of nalidixic acid: The target of the drug is DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; **82**: 307-311.
5. LITTLE JW, MOUNT DW: The SOS regulatory system of *E. coli*. *Cell* 1982; **29**: 11-22.
6. ROHATGI K, COURTRIGHT JB: Major change in the structure and morphology of the bacterial nucleotide after treatment of cells with quinolones. En: Siporin y cols. (Eds.). *The New Generation of Quinolones*. Marcel Dekker, New York 1990: 317-326.
7. FERRERO L, CAMERON B, MANSE B: Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA topoisomerase IV: A primary target of fluorquinolones. *Mol Microbiol* 1994; **13**: 641-653.
8. MILLER KG, LIU FL, ENGLUND AT: A homogeneous type II DNA topoisomerase from *Hela* cell nuclei. *J Biol Chem* 1981; **256**: 9.334-9.335.
9. KORTEN V, HUANG WM, MURRAY BE: Analysis by PCR and direct DNA sequencing of *gyrA* mutations associated with fluorquinolone resistance in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38**: 2.091-2.094.
10. HEISIG O, SCHEDLETZKY H, FALKENSTEIN PH: Mutations in the *gyrA* gene of a highly fluorquinolone-resistant clinical isolate of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**: 696-701.
11. CULLEN ME, WYKE AW, KURODA R, FISHER LM: Cloning and characterization of DNA-gyrase a gen from *E. coli* that confers clinical resistance to 4-quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 886-894.
12. DENIS A, MOREAU NJ: Mechanisms of quinolone resistance in clinical isolates: Accumulation of various hydrophobicity and analisis of membrane composition. *J Antimicrob Chemother* 1993; **32**: 379-392.
13. WIEDEMANN B, HEISIG P: Mechanisms of quinolone resistance. *Infection* 1994; **22 (Suppl. 2)**: 73-79.
14. HOOPER DC, EVA NG: The threat of quinolone resistance. *Can J Antimicrob Chemother* 1993; **32**: 195-213.
15. HOOPER DC, WOLFSON JS, SWARTZ MN: Mechanism of action and resistance to ciprofloxacin. *Am J Med* 1987; **82 (Sup. 4)**: 12-20.
16. MICHEA-HAMZEHPUR M, FURET YX, PECHERE JC: Role of protein D2 and lipopolysaccharide in diffusion of quinolones through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **35**: 2.091-2.097.
17. PADBERG G, NILSSON LE, SVENSSON S: Development of quinolone-imipenem cross resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during exposure to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; **34**: 2.142-2.147.
18. PÉREZ-TRALLERO E, URBIETA M, GIMÉNEZ D: Ten-year survey of quinolone resistance in *E. coli* causing urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; **12**: 349-351.
19. LÓPEZ GÓMEZ C, DE ESCALANTE B, MOLES B, AÍSA ML: Estudio de la resistencia a quinolonas por el género *Campylobacter* y las enterobacterias durante los años 1990 y 1991. *Rev Esp Quimioter* 1993; **6**: 155-159.
20. ALONSO R, FERNÁNDEZ-ARÁNGUIZ A, COLOM K, GALLEGÓ L, MORLA A, UMARAN A, CISTERNA R: Estudio multicéntrico de la actividad "in vitro" de ofloxacin. *Rev Esp Quimioter* 1993; **6**: 160-163.
21. MARTÍNEZ L, SUÁREZ AI, CARRANZA R, PEREA EJ: Resistencia a ciprofloxacin en bacilos gramnegativos. Aspectos epidemiológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11**: 474-478.
22. BREZNES MF, RODRÍGUEZ Y, CANUT A: Disminucion de la sensibilidad a quinolonas en uropatógenos durante el periodo 1989-1993. *Rev Esp Quimioter* 1994; **7**: 341.
23. MARTÍNEZ R, ORDEN B, FRANCO A: Evolución de las resistencias a ciprofloxacin en bacteriurias extrahospitalarias. *Rev Esp Quimioter* 1994; **7**: 351.
24. RODRÍGUEZ JC, RUÍZ M, ELÍAS M, ROYO G: Sensibilidad de los patógenos aislados de infecciones urinarias. *Rev Esp Quimioter* 1995; **8**: 73-74.
25. PARDO FJ, MORENO R, GALIANO JV, GARCÍA R: *E. coli* resistente a ciprofloxacin en un hospital general: aspectos epidemiológicos. *Rev Esp Quimioter* 1995; **8**: 289-293.
26. GARCÍA A, PARDO FJ, MORENO R, GALIANO JV: Bacilos gram-negativos aislados en un hospital general: alta tasa de resistencias frente a ciprofloxacin. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**: 276-277.
27. CARDENAL JI, GARCÍA E, MACÍAS M, IÑÍGUEZ R: Resistencia de *E. coli* a las quinolonas en un área de Cáceres (Extremadura). *Rev Esp Quimioter* 1996; **9**: 266-269.

Dr. J.A. Queipo Zaragoza
Servicio de Urología
Hospital Universitario "La Fe"
Avda. de Campanar, 21
46009 Valencia

(Trabajo recibido el 30 Julio de 1999)