

Original

Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus* spp. en el Área 6 de la Comunidad de Madrid (2000-2004)

B. Orden Martínez, R. Martínez-Ruiz y R. Millán Pérez

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro (Centro de Especialidades Argüelles), Madrid

RESUMEN

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar la sensibilidad antibiótica de 1370 cepas de Haemophilus spp. (1051 H. influenzae y 319 H. parainfluenzae) aisladas durante cuatro años (julio de 2000 a junio de 2004), y comparar estos datos entre sí y con los resultados obtenidos en otras zonas de España. En las muestras del aparato genitourinario ($p < 0.00001$) y de piel y tejidos blandos ($p < 0.00001$) se aisló con más frecuencia H. parainfluenzae, mientras que en las procedentes del aparato respiratorio y anejos predominó H. influenzae ($p < 0.00001$). El 46,2% y el 31,8% de H. influenzae se aislaron en lactantes y niños de 2 a 6 años, respectivamente, mientras que el 73,3% de H. parainfluenzae se aisló en pacientes mayores de 14 años. La prevalencia de la producción de betalactamasas fue del 22,2% en H. influenzae y el 18,5% en H. parainfluenzae. La resistencia a la ampicilina sin producción de betalactamasas se encontró en el 1,9% de H. influenzae. Cuatro cepas (0,4%) de H. influenzae productoras de betalactamasas fueron resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico, todas aisladas de lactantes. La sensibilidad a la ampicilina es mayor ($p < 0.01$) en H. parainfluenzae que en H. influenzae. Las 1370 cepas de Haemophilus spp. fueron sensibles a cefotaxima y ciprofloxacino. La sensibilidad a claritromicina, cotrimoxazol, tetraciclina, cloranfenicol y rifampicina fue del 86,9%, 61,5%, 96,7%, 99,1% y 95,2% en H. influenzae, y del 81,2%, 55,8%, 76,5%, 90,9% y 73,3% en H. parainfluenzae, respectivamente. En conclusión, H. influenzae es más resistente a la ampicilina y H. parainfluenzae es más resistente a los antimicrobianos no betalactámicos. Todas las cepas de Haemophilus spp. fueron sensibles a cefotaxima y ciprofloxacino.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae - Haemophilus parainfluenzae - Sensibilidad - Ampicilina - Ciprofloxacino - Amoxicilina-ácido clavulánico - Cotrimoxazol - Rifampicina - Tetraciclina - Cloranfenicol*

Haemophilus spp. antimicrobial susceptibility in Health Area 6 in Madrid, Spain (2000-2004)

SUMMARY

The aim of this study was to assess the antimicrobial susceptibility of 1370 Haemophilus spp. (1051 H. influenzae and 319 H. parainfluenzae) isolated during a 4-year period (July 2000 to June 2004) and to compare the results with other nationwide Spanish surveillance studies. The rate of isolation of H. parainfluenzae was significantly higher in clinical samples from the genitourinary tract ($p < 0.00001$) and skin and soft tissues ($p < 0.00001$), whereas H. influenzae was significantly more frequent in clinical respiratory tract samples ($p < 0.00001$). A total of 46.2% and 31.8% of H. influenzae were isolated in infants and children of 2-6 years old, respectively; whereas 73.3% of H. parainfluenzae was isolated in patients older than age 14. Overall, 22.2% and 18.5% of the H. influenzae and H. parainfluenzae, respectively, were found to produce betalactamase. A total of 1.9% of betalactamase-negative H. influenzae were found to be resistant to ampicillin. Four strains (0.4%) of betalactamase-producing H. influenzae were resistant to amoxicillin-clavulanic acid, all isolated from infants. The rate of ampicillin susceptibility was significantly higher ($p < 0.01$) in H. parainfluenzae than in H. influenzae. All of the 1370 strains of Haemophilus spp. were susceptible to cefotaxime and ciprofloxacin. The susceptibility to clarithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tetracycline, chloramphenicol and rifampin were 86.9%, 61.5%, 96.7%, 99.1% and 95.2% for H. influenzae versus 81.2%, 55.8%, 76.5%, 90.9% and 73.3% for H. parainfluenzae. In conclusion, H. influenzae is more resistant to ampicillin and H. parainfluenzae to non-betalactam antimicrobials. All isolates were susceptible to cefotaxime and ciprofloxacin.

Key words: *Haemophilus influenzae - Haemophilus parainfluenzae - Susceptibility - Ampicillin - Amoxicillin-clavulanic acid - Trimethoprim-sulfamethoxazole - Rifampin - Tetracycline - Chloramphenicol*

INTRODUCCIÓN

Las especies del género *Haemophilus* continúan siendo causa de un gran número de infecciones en el hombre, a pesar del importante descenso en la incidencia de las producidas por *Haemophilus influenzae* tipo b en los últimos años por la repercusión de la vacuna (1). Varias especies son colonizadoras de las vías respiratorias altas, así como del tracto gastrointestinal y del aparato genital del hombre. *H. influenzae* (incluido el biogrupo *aegyptius*), *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus* y *H. ducreyi* son las especies de *Haemophilus* que con mayor frecuencia están implicadas en patología humana (1); otras, como *H. paraphrophilus*, *H. haemolyticus*, *H. segnis*, *H. parahaemolyticus* y *H. paraphrohaemolyticus*, son patógenos ocasionales (1).

Recientes estudios multicéntricos españoles (2-5) han establecido la sensibilidad antimicrobiana de *H. influenzae* (no la de *H. parainfluenzae*) a los antibióticos betalactámicos, los macrólidos y las quinolonas, pero es mucho menos frecuente encontrar datos de sensibilidad a otros antibióticos como cotrimoxazol, tetraciclinas, rifampicina y cloranfenicol. Además, los datos de estas series se basan en cepas aisladas desde agosto de 1998 hasta noviembre de 2000, y es posible que en los últimos años hayan cambiado los porcentajes de sensibilidad a uno o varios de los antibióticos estudiados. Por otro lado, la aparición de nuevos fenotipos de resistencia a los antibióticos betalactámicos, como las cepas no productoras de betalactamasas y resistentes a la ampicilina y las productoras de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico, nos llevó a plantearnos la necesidad de conocer la situación de sensibilidad antimicrobiana de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en nuestra área sanitaria.

El objetivo del presente estudio fue conocer la sensibilidad antibiótica de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* aislados, durante cuatro años, de muestras clínicas de pacientes extrahospitalarios del Área 6 de Madrid, y comparar estos datos entre sí y con los resultados obtenidos en otras zonas de España durante los últimos años.

MATERIAL Y MÉTODOS

La identificación de las cepas se realizó según los métodos habituales (1). La producción de betalactamasas se determinó por el método de la cefalosporina cromogénica (*Cefinase*[®], Becton Dickinson Microbioly System, Cockeysville, USA). La sensibilidad antibiótica se estableció por la técnica de microdilución en caldo, con caldo HTM, utilizando los paneles comerciales *Wider fastidious W1* (Soria Melguizo, S.A., Madrid, España), adoptando los métodos (6) y criterios para los puntos de corte (7) del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS). Se estudió la sensibilidad a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, cotrimoxazol, cloranfenicol, rifampicina, tetraciclina, ciprofloxacino y claritromicina. Las cepas no productoras de betalactamasas y resistentes a la ampicilina se definieron por una CMI de ampicilina ≥ 4 mg/l (resistentes) o 2 mg/l (intermedias) (7). Por otro lado, las cepas productoras de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico se identificaron por una CMI de amoxicilina-ácido clavulánico $>4/2$ mg/l. En ambos casos se repitieron las CMI con nuevos lotes de caldo HTM. Como control se utilizó *H. influenzae* ATCC 49247.

Para el estudio estadístico de los datos se aplicó la prueba de χ^2 , con el programa estadístico Epi-Info versión 6.02, considerándose significativa una diferencia entre los grupos cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante cuatro años (1 de julio de 2000 a 30 de junio de 2004) se aislaron 1370 cepas de *Haemophilus* spp. (1051 *H. influenzae* y 319 *H. parainfluenzae*), todas procedentes de pacientes extrahospitalarios del Área 6 de la Comunidad de Madrid.

El origen de las cepas se detalla en la Tabla 1. El mayor número de aislamientos corresponde a *H. influenzae* proce-

Tabla 1. Origen de las cepas de *Haemophilus* spp.

Muestras	<i>H. influenzae</i> (%)	<i>H. parainfluenzae</i> (%)	p
Aparato genitourinario*	163 (15,5)	282 (88,4)	<0.0001
Vías respiratorias**	884 (84,1)	27 (8,5)	<0.0001
Piel y tejidos blandos	4 (0,4)	10 (3,1)	<0.0001
Total	1051	319	

*Orina, semen, exudados vaginales, uretrales, de glánde y del surco balanoprepucial.

**Espujo, exudados nasales, óticos y conjuntivales.

Tabla 2. Distribución de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* productoras de betalactamasas según sexo, edad y muestra.

	<i>H. influenzae</i>			<i>H. parainfluenzae</i>		
	Total	Productoras betalactamasas (%)	p*	Total	Productoras betalactamasas (%)	p*
Sexo						
Hombre	432	102 (23,6)	NS	147	30 (20,4)	NS
Mujer	619	131 (21,2)	NS	172	29 (16,8)	NS
Total	1051	233 (22,2)		319	59 (18,5)	
Edad						
0-23 meses	486	113 (23,2)	NS	14	2 (14,3)	NS
2-6 años	334	75 (22,4)	NS	30	10 (33,3)	
7-14 años	65	12 (18,5)	NS	6	1 (16,7)	NS
15-60 años	64	8 (12,5)	NS	212	34 (16,0)	NS
>60 años	67	16 (23,9)		22	3 (13,6)	NS
No consta	35	9 (27,5)		35	9 (25,7)	
Total	1051	233 (22,2)		319	59 (18,5)	
Muestra clínica						
Exudado ótico	302	60 (19,9)	p <0.001	4	1 (25,0)	
Exudado conjuntival	354	102 (28,8)		10	2 (20,0)	NS
Exudado nasal	158	28 (17,7)	p <0.001	9	1 (11,1)	NS
Exudado vaginal	152	24 (15,8)	p <0.001	144	27 (18,7)	NS
Exudado uretral	8	2 (25,0)	NS	104	22 (21,1)	NS
Espujo	70	15 (21,4)	NS	4	0	NS
Piel y tejidos blandos	4	1 (25,0)	NS	10	2 (20,0)	NS
Otros**	3	1 (33,3)		34	4 (11,8)	
Total	1051	233 (22,2)		319	59 (18,5)	

*Análisis de χ^2 ; en todos los casos la comparación se realizó con la categoría que tenía el mayor porcentaje de cepas productoras de betalactamasas.

**Orina, semen y otras muestras de aparato urogenital.

dente de vías respiratorias (884 cepas, 84,1%), incluyendo en este grupo los exudados óticos y conjuntivales; *H. parainfluenzae* se aisló en su mayoría del aparato genitourinario (282 cepas, 88,4%), donde se contemplan también los aislados de orina y semen. Con respecto al tipo de muestra, *H. parainfluenzae* se aísla significativamente con más frecuencia de las muestras procedentes del aparato genitourinario ($p < 0.0001$) y de piel y tejidos blandos ($p < 0.0001$), mientras que *H. influenzae* predomina de forma significativa en las muestras de vías respiratorias y anejos ($p < 0.0001$).

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre 10 días y 94 años: 500 lactantes (grupo 1), 364 entre 2 y 6 años (grupo 2), 71 entre 7 y 14 años (grupo 3), 276 entre 15 y 60 años (grupo 4), y 89 con más de 60 años (grupo 5). En 70 pacientes no constaba la edad. En total, 935 pacientes pediátricos y 365 adultos. El 46,2% y el 31,8% de *H. influenzae* se aislaron en lactantes y niños del grupo 2, respectivamente, mientras que este porcentaje en adultos (>14 años) descendió al 12,5%. El 73,3% de *H. parainfluenzae* se aisló en pacientes mayores de 14 años (Tabla 2).

El 58,9% y el 53,9% de los aislamientos de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*, respectivamente, se obtuvieron de muestras procedentes de mujeres. Doscientas treinta y tres cepas de *H. influenzae* y 59 de *H. parainfluenzae* fueron productoras de betalactamasas (22,2% y 18,5%, respectivamente). No hubo diferencias significativas en la producción de betalactamasas entre los aislamientos de hombres y de mujeres en *H. influenzae* (23,6% vs. 21,2%) ni en *H. parainfluenzae* (20,4% vs. 16,8%) (Tabla 2).

La producción de betalactamasas en *H. influenzae* fue significativamente mayor en las cepas procedentes de exudado conjuntival (28,8%) que en las de oído medio (19,9%; $p < 0.001$), exudado nasal (17,7%; $p < 0.001$) y vagina (15,8%; $p < 0.001$) (Tabla 2). El porcentaje de cepas productoras de betalactamasas fue superior al 22,2% en los niños de 0 a 6 años y en los pacientes mayores de 60 años, pero las diferencias con respecto a los grupos 3 y 4 no llegaron a alcanzar significación estadística. En el caso de *H. parainfluenzae*, el 33,3% de los aislamientos de los pacientes del grupo 2 fueron productoras de betalactamasas, pero las di-

Tabla 3. Sensibilidad a antimicrobianos de 1051 cepas de *H. influenzae* y 319 de *H. parainfluenzae*.

Antibiótico	Bacteria	Sensibilidad (%)	p
Ampicilina	<i>H. influenzae</i>	75,9	<0.01
	<i>H. parainfluenzae</i>	81,5	
Amoxicilina-ácido clavulánico	<i>H. influenzae</i>	97,8	NS
	<i>H. parainfluenzae</i>	100	
Cefotaxima	<i>H. influenzae</i>	100	
	<i>H. parainfluenzae</i>	100	
Cefuroxima	<i>H. influenzae</i>	95	NS
	<i>H. parainfluenzae</i>	100	
Ciprofloxacino	<i>H. influenzae</i>	100	
	<i>H. parainfluenzae</i>	100	
Claritromicina	<i>H. influenzae</i>	86,9	<0.01
	<i>H. parainfluenzae</i>	81,2	
Cotrimoxazol	<i>H. influenzae</i>	61,5	NS
	<i>H. parainfluenzae</i>	55,8	
Cloranfenicol	<i>H. influenzae</i>	99,1	p <0.00001
	<i>H. parainfluenzae</i>	90,9	
Tetraciclina	<i>H. influenzae</i>	96,7	p <0.00001
	<i>H. parainfluenzae</i>	76,5	
Rifampicina	<i>H. influenzae</i>	95,2	p <0.00001
	<i>H. parainfluenzae</i>	73,3	

ferencias con los otros grupos de edad no fueron significativas (Tabla 2).

En total, 20 *H. influenzae* betalactamasa negativos fueron caracterizados como resistentes o con resistencia intermedia a la ampicilina, lo cual supone el 1,9% de todos los *H. influenzae* estudiados y el 2,4% de las 818 cepas betalactamasa negativas de *H. influenzae*. Todas han sido consideradas resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda generación, independientemente de su sensibilidad *in vitro* (7). El 25% y 40%, respectivamente, de estas cepas se aislaron de exudados óticos y conjuntivales infantiles; el 40% de ambas muestras procedía de lactantes. Así mismo, se aislaron cuatro cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico (0,4% del total de *H. influenzae* y 1,7% de las cepas betalactamasa positivas), todas en lactantes; dos de exudados óticos y dos de exudados conjuntivales. Una de estas cepas, aislada de una conjuntivitis aguda, también fue resistente a la rifampicina y la claritromicina, y otra cepa procedente de otitis media aguda perforada fue resistente al cotrimoxazol. Las cuatro cepas fueron sensibles al ciprofloxacino, el cloranfenicol y la tetraciclina.

El 53,4% y el 28,1% de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* ($p < 0.00001$), respectivamente, fueron sensibles a todos los antibióticos estudiados. La sensibilidad global de *H. influenzae* a la ampicilina fue del 75,9%, a amoxicilina-ácido clavulánico del 97,8% y para cefuroxima del 95% (Tabla 3).

Los 319 aislamientos de *H. parainfluenzae* fueron sensibles a la cefuroxima y a amoxicilina-ácido clavulánico; sólo el 18,5% fueron resistentes a la ampicilina por producción de betalactamasas. *H. parainfluenzae* fue significativamente ($p < 0.01$) más sensible a la ampicilina que *H. influenzae* (Tabla 3).

Todas las cepas estudiadas fueron sensibles a la cefotaxima y el ciprofloxacino. La sensibilidad a la claritromicina de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* fue del 86,9% y el 80,9%, respectivamente ($p < 0.01$). La sensibilidad a la rifampicina de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* fue del 95,2% y el 73,3%, respectivamente ($p < 0.00001$). Tanto con claritromicina como con rifampicina no se apreciaron diferencias significativas, con respecto al porcentaje de sensibilidad, entre las cepas productoras y no productoras de betalactamasas de ambas especies.

El 99,1% y el 90,9% de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*, respectivamente, fueron sensibles al cloranfenicol ($p < 0.00001$). La sensibilidad a la tetraciclina de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* fue del 96,7% y el 76,53%, respectivamente ($p < 0.00001$). La sensibilidad global de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* al cotrimoxazol fue del 61,5% y el 55,8%, respectivamente (diferencia no significativa). Con respecto al porcentaje de sensibilidad a estos tres últimos antibióticos, en el caso de *H. influenzae* no hubo diferencias significativas entre las cepas betalactamasa positivas y negativas, pero en *H. parainfluenzae* las cepas productoras de betalactamasas fueron significativamente menos sensibles que las cepas no productoras de betalactamasas al cloranfenicol (25,9% vs. 62,4%; $p < 0.001$), a la tetraciclina (88,1% vs. 55,9%; $p < 0.00001$) y al cotrimoxazol (25,9% vs. 62,4%; $p < 0.00001$). Así mismo, 14 cepas de *H. parainfluenzae* betalactamasa positivas (11 uretrales y 3 vaginales) fueron resistentes a cotrimoxazol + tetraciclina + cloranfenicol; además, cinco de ellas presentaban una CMI ≥ 2 mg/l para rifampicina. Por el contrario, únicamente cinco cepas de *H. influenzae* betalactamasa positivas fueron resistentes a esta combinación de antimicrobianos, pero todas sensibles a la rifampicina.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han realizado varios estudios en España sobre la sensibilidad de *H. influenzae* a los antibió-

ticos de uso más frecuente, pero en muy pocas ocasiones se ha incluido *H. parainfluenzae*. En esta revisión, que abarca cuatro años, con cepas muy recientes (hasta el 30 de junio de 2004), hemos querido analizar y comparar la sensibilidad de estas dos especies, muy semejantes pero muy diferentes en su patogenicidad y sensibilidad antibiótica. Las cepas productoras de betalactamasas fueron el 22,2% en *H. influenzae* y el 18,5% en *H. parainfluenzae*. Con respecto a *H. influenzae*, estas cifras son semejantes a las descritas en otros estudios españoles recientes (2-5), algo superiores al 17,1% de Latorre y cols. (8) y mucho más elevadas que el 10,9% de Schito y cols. (9) para las cepas aisladas en España. También se aislaron 20 cepas de *H. influenzae* no productoras de betalactamasas y resistentes a la ampicilina, que suponen el 1,9% de todas las estudiadas, porcentaje inferior al de otros estudios españoles (3-5, 8) pero semejante e incluso superior al 1,25% de Aracil y cols. (2). Estas cepas poseen mecanismos de resistencia diferentes a la producción de betalactamasas y podrían presentar alteraciones en una o varias proteínas fijadoras de penicilina (PBP) de la bacteria (10); su aislamiento está aumentando significativamente en Japón (11). Cuatro cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasas aisladas de lactantes (0,4% del total) fueron resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico, porcentaje más elevado que el hallado en algunos estudios multicéntricos españoles (3, 5), pero semejante al recogido en el estudio SAUCE 2 (0,5%) (4). Estas cepas fueron descritas por Jacobs (12) y Doern (13) y sus colaboradores en 1997, siendo varias las posibles explicaciones para este fenómeno: hiperproducción de las betalactamasas TEM-1 o ROB-1, producción de una nueva o alterada betalactamasa resistente al ácido clavulánico, o incorporación de una nueva PBP o modificación de una PBP existente en una cepa de *H. influenzae* productora de betalactamasas (13). El 18,5% de *H. parainfluenzae* fueron resistentes a la ampicilina por producción de betalactamasas, tasa muy inferior a la de Soriano y cols. (14); la explicación podría ser el diferente origen de las cepas estudiadas: en nuestro caso el 88% procedían del aparato genitourinario de adultos, mientras que en el estudio de Soriano y cols. se aislaron de vías respiratorias y no especifican la edad de los pacientes. No se encontraron *H. parainfluenzae* no productores de betalactamasas resistentes a la ampicilina ni productores de betalactamasas resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico.

Todas las cepas no productoras de betalactamasas resistentes a la ampicilina se consideraron resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima, independientemente de su sensibilidad *in vitro* (7); así mismo, las cepas productoras de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico también se consideraron resistentes a cefuroxima (13).

Ninguna cepa de *H. influenzae* ni *H. parainfluenzae* fue resistente a la cefotaxima ni al ciprofloxacino, confirmando otros datos españoles recientes (2, 14-16).

Los resultados de sensibilidad a la claritromicina, significativamente más activa frente a *H. influenzae* que a *H. parainfluenzae*, son semejantes a los de otras series españolas para *H. influenzae* (5, 8), destacando una mayor sensibilidad de éste con respecto a los datos de Aracil y cols. (2) y Alós y cols. (15), pero menor al comparar con las series de Soriano y cols. (14) y García de Lomas y cols. (4), en ambos casos por encima del 95%.

Los porcentajes de sensibilidad al cotrimoxazol son muy bajos en ambas especies, 61,5% para *H. influenzae* y 55,8% para *H. parainfluenzae* (diferencia no significativa), y por ello el cotrimoxazol es un antibiótico no utilizable en el tratamiento empírico de las infecciones por estas especies bacterianas. El menor porcentaje de sensibilidad se obtuvo en *H. parainfluenzae* betalactamasa positivos (25,9%).

La sensibilidad al cloranfenicol, la rifampicina y la tetraciclina fue significativamente mayor en *H. influenzae* que en *H. parainfluenzae*: 99,1%, 95,2% y 96,7% vs. 90,9%, 73,3% y 76,5%, respectivamente. Estos datos de *H. influenzae* son semejantes a los de otros estudios españoles (2, 8, 15, 16), excepto en el caso del cotrimoxazol (36,6%) (8) y el cloranfenicol y la tetraciclina (83,5% y 84,7%, respectivamente) (16).

Disponemos de muy pocos estudios en la bibliografía española acerca de la sensibilidad antibiótica de *H. parainfluenzae*. La revisión de Vázquez y cols. (17) con aislamientos genitourinarios nos ha proporcionado información para poder comparar. Podemos destacar básicamente que nuestras cepas fueron más sensibles a la ampicilina (81,5% vs. 71%), pero menos sensibles a la rifampicina (73,3% vs. 100%) y la tetraciclina (76,5% vs. 82%), que en el trabajo citado (17). Estas discrepancias quizás podrían explicarse por la diferencia de más de diez años entre los aislamientos de ambas series y por diferencias en la sensibilidad antibiótica en distintas áreas geográficas. Es de destacar la menor sensibilidad de *H. parainfluenzae* a la rifampicina, un antibiótico de uso poco habitual en Atención Primaria y con indicaciones muy precisas; el 90,6% de estas cepas se aislaron del aparato genitourinario de pacientes adultos, pero no disponemos de las historias clínicas de estos pacientes para poder estudiar el dato con detenimiento.

En resumen, los datos obtenidos de *H. influenzae* son semejantes a los de otros estudios españoles de los últimos años. La sensibilidad a la ampicilina fue significativamente mayor en *H. parainfluenzae* que en *H. influenzae*. Más del 90% de las cepas de *H. influenzae* fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cloranfenicol, te-

traciclina y rifampicina, mientras que en *H. parainfluenzae* sólo se observó este porcentaje con amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima. Todos los *Haemophilus* spp. estudiados fueron sensibles a la cefotaxima y el ciprofloxacino. Cabe destacar la presencia, en nuestra Área Sanitaria, de cepas de *H. influenzae* betalactamasa negativas resistentes a ampicilina (1,9%) y betalactamasa positivas resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico (0,4%), pero ninguna de *H. parainfluenzae*.

Correspondencia: Beatriz Orden Martínez, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Centro de Especialidades Argüelles, C/Quintana 11, 28008 Madrid, España. Tel.: 91 541 78 20; Fax: 91 542 29 56; e-mail: monord@telefonica.net.

BIBLIOGRAFÍA

- Kilian, M. *Haemophilus*. En: Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Tenover, M.C., Tenover, R.H. (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. American Society for Microbiology, Washington 2003; 623-635.
- Aracil, B., Gómez-Garcés, J.L., Alós, J.I. y Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC). *Sensibilidad de Haemophilus influenzae aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 131-136.
- Calvo, A., Amores, R., Valero, E., Fuentes, F., Gómez-Lus, M.L., Prieto, J., and the Working Group for the Study of Cefpodoxime. *Activity of oral antibiotics against respiratory tract pathogens in Spain*. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 436-443.
- García de Lomas, J., García-Rey, C., López, L., Gimeno, C., and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: The SAUCE project*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S2): 21-26.
- Marco, F., García de Lomas, J., García-Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., Fernández-Mazarrasa, C., and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,730 Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3226-3228.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically*, 6th ed. Approved standard M7-A6, NCCLS, Wayne, Pa. 2003.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement M100-S15 (Table 2E, Haemophilus spp. M7-MIC)*. NCCLS, Wayne, Pa. 2005.
- Latorre, C., Sanfeliu, I., y Grupo de trabajo de Hospitales Comarcales de Cataluña. *Haemophilus influenzae: Características fenotípicas de las cepas aisladas en 12 hospitales catalanes durante un año*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 126-130.
- Schito, A.M., Schito, G.C., Debbia, E. y cols. *Antibacterial resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae from Italy and Spain: Data from the PROTEKT surveillance study, 1999-2000*. *J Chemother* 2003; 15: 226-234.
- Needham, C.A. *Haemophilus influenzae: Antibiotic susceptibility*. *Clin Microbiol Rev* 1988, 1: 218-217.
- Hasegawa, K., Chiba, N., Kobayashi, R. y cols. *Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant Haemophilus influenzae type b in patients with meningitis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1509-1514.
- Jacobs, M.R., Bajaksouzian, S. *Evaluation of Haemophilus influenzae isolates with elevated MICs to amoxicillin/clavulanic acid*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 105-112.
- Doern, G.V., Brueggemann, A.B., Pierce, G., Holley, H.P. Jr., Raunch, A. *Antibiotic resistance among clinical isolates of Haemophilus influenzae in the United States in 1994 and 1995 and detection of β -lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a national multicenter surveillance study*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 292-297.
- Soriano, F., Granizo, J.J., Coronel, P. y cols. *Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae and Moraxella catarrhalis isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 296-299.
- Alós, J.I., Oteo, J., Aracil, B., Gómez-Garcés, J.L. *Comparative in vitro study of the activity of moxifloxacin and other antibiotics against 150 strains of penicillin non-susceptible Streptococcus pneumoniae and against 110 strains of ampicillin-resistant Haemophilus influenzae isolated in 1999-2000 in Spain*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 145-148.
- Picazo, J.J., Betriu, C., Rodríguez-Avial, C., Culebras, E., Gómez, C. y grupo VIRA. *Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA 2004*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 517-525.
- Vázquez, F., Andrés, M.T., Palacio, V., Vázquez, S., de Lilo, A., Fierro, J.F. *Aislamiento de Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae en infecciones genitourinarias: Una revisión de 4 años*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 181-185.