

Original

Evolución de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* (1997-2001)

J.A. García-Rodríguez¹, M. Casal², F. Rodríguez² y Grupo de Estudio de Sensibilidad Antibiótica*

¹Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca;

²Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

RESUMEN

Se estudió la tendencia de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* desde el año 1997 hasta el año 2001, en un estudio multicéntrico de 26 hospitales españoles distribuidos homogéneamente por todo el territorio nacional. Se estudió la sensibilidad, al menos a un antibiótico, de 81.779 aislamientos de *P. aeruginosa*, 306.689 de *E. coli* y 2866 de *B. fragilis*, durante los cinco años del estudio. Valorados en conjunto los tres microorganismos analizados, meropenem (3,49%), piperacilina-tazobactam (5,54%) e imipenem (5,27%) fueron los antibióticos frente a los que presentaron un menor porcentaje de resistencia.

Palabras clave: Sensibilidad - *Pseudomonas aeruginosa* - *Escherichia coli* - *Bacteroides fragilis*

Trends in antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* (1997-2001)

SUMMARY

A study was conducted from 1997 to 2001 on the trends of the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in a Spanish multicenter study involving 26 hospitals. During the five years of the study the susceptibility by 81,779 strains of *P. aeruginosa*, 306,689 strains of *E. coli* and 2866 strains of *B. fragilis* to at least one antibiotic were studied. When the three microorganisms were considered together, meropenem (3.49%), piperacillin-tazobactam (5.54%) and imipenem (5.27%) were the antibiotics to which they showed the lowest resistance rate.

Key words: Susceptibility - *Pseudomonas aeruginosa* - *Escherichia coli* - *Bacteroides fragilis*

***Grupo de Estudio de Sensibilidad Antibiótica:** C. García (Serv. de Microbiología, Hosp. Clínico Universitario de Santiago de Compostela), C. Fernández (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), L. Torroba, A. Zaballa (Serv. de Microbiología, Hosp. Virgen del Camino, Pamplona), J. Rodríguez (Serv. de Microbiología, Hosp. San Agustín, Avilés), M.J. López de Goicoechea (Serv. de Microbiología, Hosp. de Galdakano), R. Martín (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitari de Bellvitge, Barcelona), M.L. Marco (Serv. de Microbiología, Hosp. Miguel Servet, Zaragoza), N. Borrell (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca), R. Lucian (Serv. de Microbiología, Hosp. General Universitario de Valencia), J.M. Nogueira (Serv. de Microbiología, Hosp. Dr. Peset, Valencia), F. Marco (Serv. de Microbiología, Hosp. Clínic, Barcelona), A. Alberte (Serv. de Microbiología, Hosp. Río Hortega, Valladolid), D. Romero (Serv. de Microbiología, Hosp. Nuestra Señora de Alarcos, Ciudad Real), M. López-Brea (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario de la Princesa, Madrid), J.J. Picazo (Serv. de Microbiología, Hosp. Clínico Universitario San Carlos, Madrid), J. Rodríguez, F. Chaves (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario 12 de Octubre, Madrid), R. Cantón (Serv. de Microbiología, Hosp. Ramón y Cajal, Madrid), J.M. Zarauz (Serv. de Microbiología, Hosp. Rafael Méndez, Lorca), J. García (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario Puerta del Mar, Cádiz), M. Batista, A. Moreno (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife), E. Martín (Serv. de Microbiología, Hosp. Universitario de Valme, Sevilla), J. Aznar (Serv. de Microbiología, Hosp. Virgen del Rocío, Sevilla), A. Pinedo (Serv. de Microbiología, Hosp. Clínico Universitario de Málaga) y E. Perea (Serv. de Microbiología, Hosp. Virgen Macarena, Sevilla).

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de resistencia a los antibióticos por parte de los microorganismos es uno de los problemas más importantes aparecidos en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades infecciosas (1, 2). Este aumento en la resistencia se asocia con un incremento de la morbimortalidad de las infecciones, así como con un aumento en el coste sanitario. Por todo ello, es necesario conocer la sensibilidad de los principales microorganismos y estar continuamente alerta ante la aparición de cepas resistentes que pudieran condicionar un fracaso del tratamiento.

La realización de estudios de sensibilidad no sólo tiene una finalidad individual, que pretende que cada paciente sea tratado con el antibiótico más apropiado, sino también una finalidad general, que busca el conocimiento de la evolución global de la resistencia. Dentro de este contexto, los estudios de vigilancia son un arma muy eficaz para conocer la evolución local y temporal de la resistencia antibiótica. Además, y debido al continuo intercambio de información entre el laboratorio de microbiología y los servicios clínicos, se conocen y abordan situaciones particulares. Por eso, para llevar a cabo una política de antibióticos adecuada, es necesario disponer de una información global que permita aplicar tratamientos empíricos adecuados y pueda tener valor en la prevención y el control de las infecciones producidas por microorganismos resistentes (1-5).

Escherichia coli y *Pseudomonas aeruginosa* son los dos microorganismos gramnegativos aislados con más frecuencia en el ámbito hospitalario (6). *P. aeruginosa*, que tradicionalmente se ha considerado como un patógeno oportunista nosocomial, subestimando su poder patógeno real, actualmente puede considerarse como la bacteria más frecuente en las infecciones nosocomiales y como causa de infecciones graves y de elevada mortalidad en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, con fibrosis quística y sometidos a procedimientos invasivos en unidades de cuidados intensivos. *E. coli*, por su parte, constituye uno de los principales microorganismos implicados en todo tipo de infecciones, tanto de origen comunitario como nosocomial.

Las bacterias anaerobias representan una gran parte de los aislamientos clínicamente significativos en numerosas infecciones; además, muchas de ellas con frecuencia están implicadas en procesos graves. Aparte de otras consideraciones, *Bacteroides fragilis* presenta un alto grado de resistencia a los antimicrobianos, especialmente si se compara con otras bacterias anaerobias patógenas (7-9). A pesar de lo expuesto anteriormente, debido a los requerimientos especiales para el aislamiento y estudio de sensibilidad antibiótica de los anaerobios, el tratamiento de estas infecciones se inicia la mayoría de las veces de forma empírica.

Se han realizado numerosos estudios de sensibilidad en estos microorganismos, la mayor parte de ellos seleccionando las cepas según el tipo de infección que producen o el tipo de pacientes (3, 4, 10-14). En general se trata de estudios transversales o que analizan la evolución de la resistencia en intervalos cortos de tiempo; sin embargo, son muy pocos los estudios multicéntricos que valoran, en periodos largos de tiempo, la evolución de la sensibilidad antibiótica global, sin selección previa de los pacientes.

En este artículo se evaluó la tendencia de la resistencia antibiótica en estos tres microorganismos frente a diversos antibióticos de amplio espectro. Se trata de un estudio multicéntrico, retrospectivo, que ha recogido información de un periodo de cinco años, en veintiséis hospitales españoles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Veintiséis hospitales (Tabla 1) aportaron los datos anuales de resistencia antibiótica de *P. aeruginosa* y *E. coli* durante el periodo 1997-2001. En aquellos hospitales que disponían de datos también se analizó la evolución de la re-

Tabla 1. Centros participantes.

Nombre	Ciudad	Nº camas
Hosp. Clínic	Barcelona	792
Hosp. Clínic	Salamanca	930
Hosp. Clínic Universitario	Madrid	1400
Hosp. Clínic	Málaga	660
Hosp. Clínic Universitario	Santiago	1000
Hosp. de Bellvitge	Barcelona	800
Hosp. de Galdakano	Vizcaya	400
Hosp. de La Princesa	Madrid	600
Hosp. de Valme	Sevilla	654
Hosp. Doce de Octubre	Madrid	1246
Hosp. Dr. Peset	Valencia	517
Hosp. General	Valencia	588
Hosp. Miguel Servet	Zaragoza	1235
Hosp. Marqués de Valdecilla	Santander	1100
Hosp. Nuestra Señora de Alarcos	Ciudad Real	364
Hosp. Nuestra Señora de La Candelaria	Tenerife	882
Hosp. Puerta del Mar	Cádiz	820
Hosp. Rafael Méndez	Lorca (Murcia)	220
Hosp. Ramón y Cajal	Madrid	1196
Hosp. Universitario Reina Sofía	Córdoba	1500
Hosp. Río Hortega	Valladolid	550
Hosp. San Agustín	Avilés (Asturias)	330
Hosp. Son Dureta	Palma Mallorca	945
Hosp. Virgen del Camino	Pamplona	530
Hosp. Virgen del Rocío	Sevilla	1695
Hosp. Virgen Macarena	Sevilla	1116

sistencia antibiótica de *B. fragilis* a lo largo del mismo periodo de tiempo.

La fuente de información fueron los laboratorios de microbiología que recibieron las muestras clínicas y realizaron los estudios de sensibilidad. Cada laboratorio envió la siguiente información:

Número de aislamientos

Se refiere al número total de cepas aisladas, independientemente de su origen. Se incluyeron los aislamientos repetidos ya que se trataba de un estudio multicéntrico para evaluar gran número de cepas, en el cual la desviación que supone la inclusión de aislamientos repetidos es pequeña en relación con el global de la población.

Datos de sensibilidad

Número de microorganismos sensibles y resistentes frente a cada uno de los antibióticos probados por año y microorganismo. Los antibióticos probados frente a *P. aeruginosa* fueron piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino, imipenem, meropenem, ceftazidima, cefepima y aztreonam; frente a *E. coli* se probaron piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino, imipenem, meropenem, ceftriaxona/cefotaxima, cefepima y aztreonam. Todos aquellos microorganismos con sensibilidad disminuida, es decir, con valores de resistencia intermedia, se consideraron resistentes.

En caso de disponer de datos de actividad antibiótica frente a *B. fragilis* se registraron siguiendo el esquema anterior, es decir, número de aislamientos por año y número de cepas resistentes. Los antibióticos de que se enviaron datos fueron piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico, imipenem, meropenem, ceftazidima, cefepima y aztreonam.

En todos los casos se especificó el sistema de estudio de sensibilidad (disco-placa, *E-test*[®], método automatizado). La identificación se realizó en cada laboratorio según sus métodos de referencia. La determinación de la sensibilidad a los antibióticos se hizo siguiendo la normativa del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (15-18) (Tabla 2). Todos los laboratorios realizaron periódicamente controles de calidad, tanto externos como internos.

Análisis estadístico

Se calcularon las frecuencias de sensibilidad a los antibióticos por año de estudio, según los puntos de corte del

Tabla 2. Puntos de corte (mg/l) del NCCLS (15-18).

	Antibiótico	Sensible	Resistente
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam	≤ 64/4	≥ 128/4
	Ciprofloxacino	≤ 1	≥ 4
	Imipenem	≤ 4	≥ 16
	Meropenem	≤ 4	≥ 16
	Ceftazidima	≤ 8	≥ 32
	Cefepima	≤ 8	≥ 32
	Aztreonam	≤ 8	≥ 32
<i>E. coli</i>	Piperacilina-tazobactam	≤ 16/4	≥ 128/4
	Amoxicilina-ác. clav.	≤ 8/4	≥ 32/16
	Ciprofloxacino	≤ 1	≥ 4
	Imipenem	≤ 4	≥ 16
	Meropenem	≤ 4	≥ 16
	Ceftriaxona/cefotaxima	≤ 8	≥ 64
	Cefepima	≤ 8	≥ 32
	Aztreonam	≤ 8	≥ 32
	Piperacilina-tazobactam	≤ 32/4	≥ 128/4
<i>B. fragilis</i>	Piperacilina-tazobactam	≤ 32/4	≥ 128/4
	Amoxicilina-ác. clav.	≤ 4/2	≥ 16/8
	Imipenem	≤ 4	≥ 16
	Meropenem	≤ 4	≥ 16
	Cefoxitina	≤ 16	≥ 64
	Clindamicina	≤ 2	≥ 8
	Metronidazol	≤ 8	≥ 32

NCCLS, y se representaron de forma gráfica para observar con mayor claridad su comportamiento temporal.

RESULTADOS

Se determinó la sensibilidad al menos a un antibiótico en un total de 81.779 aislamientos de *P. aeruginosa*, 306.689 de *E. coli* y 2866 de *B. fragilis*. Con el paso de los años se observó un aumento de cepas probadas para todos los microorganismos, siendo especialmente llamativo el caso de *E. coli*, en el cual, de 46.488 cepas analizadas en el año 1997, se pasó a 74.634 en el año 2001. Un 90% de los aislamientos de *P. aeruginosa* y un 91,4% de los de *E. coli* se detectaron mediante máquinas automáticas como Microscan, Wider, Pasco o Vitek. Con *B. fragilis* el sistema de estudio de sensibilidad más utilizado fue el de disco-placa (42% de los aislamientos), seguido de otros métodos como Sensititre y ATB-anaerobios, en un 40% de los casos.

El número de cepas probadas de *P. aeruginosa*, *E. coli* y *B. fragilis* frente a los diferentes antibióticos se muestra en la Tabla 3. La tendencia lineal de la resistencia de cada uno de los microorganismos durante el periodo de estudio se muestra en las Figs. 1 a 3.

Tabla 3. Número de cepas estudiadas frente a los diferentes antibióticos.

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. fragilis</i>
Piperacilina-tazobactam	62.929	180.126	2082
Amoxicilina-ácido clavulánico	NP	298.264	2273
Ciprofloxacino	81.628	299.446	NP
Imipenem	75.615	214.797	2805
Meropenem	57.566	142.646	150
Cefoxitina	NP	NP	2503
Ceftriaxona/cefotaxima	NP	281.642	NP
Ceftazidima	80.699	NP	NP
Cefepima	51.918	165.851	NP
Aztreonam	69.556	208.727	NP
Clindamicina	NP	NP	2774
Metronidazol	NP	NP	2824

NP: no probadas.

En *P. aeruginosa* se observó una tendencia lineal al aumento de la resistencia con la mayoría de los antibióticos probados. Los antibióticos que mantuvieron mayor actividad fueron piperacilina-tazobactam (88,9% de actividad en el año 2001, con un rango del 88,47% al 91,17%) y meropenem (89,6% de actividad en el año 2001, con un rango del 88,6% al 91,4%). Durante los cinco años del estudio, estos dos antibióticos fueron los que presentaron mayor actividad frente a *P. aeruginosa*. Por el contrario, los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia fueron ciprofloxacino, con un 26,8% en 2001 (rango del 20,5% al 26,8%), junto con aztreonam, con un porcentaje de resistencias del 25% en 2001 (rango del 22,9% al 25,1%). El resto de los antibióticos (imipenem, rango de actividad 84,4% a 86,7%; cefepima, rango de actividad 79,2% a 81,3%; ceftazidima, rango de actividad 84,2% a 88,1%) siempre superan el 10% de resistencia en cada uno de los años del estudio.

En cuanto a *E. coli*, se observó que los antibióticos con mayor porcentaje de actividad fueron los carbapenemes: primero meropenem, con un 99,9% de sensibilidad en el año 2001 (rango del 99,7% al 99,9%), seguido de imipenem con un 99,6% de sensibilidad en el año 2001 (rango del 98,3% al 99,6%). Piperacilina-tazobactam (rango de actividad del 94,3% al 96,9%), ceftriaxona (rango de actividad del 97,3% al 99,1%), cefepima (rango de actividad del 97,3% al 99,1%) y aztreonam (rango de actividad del 96,2% al 98,06%) se mantuvieron asimismo en porcentajes de actividad muy altos. Por el contrario, los antibióticos con mayor porcentaje de inactividad frente a *E. coli* fueron ciprofloxacino, con un porcentaje de resistencia del 24,3% en el año 2001 (rango del 20,8% al 24,3%), seguido a distancia por amoxicilina-ácido clavulánico, con un 10,1% de cepas resistentes en el año 2001 (rango del 10,1% al 16,5%).

Es llamativo que con amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam se ha producido, con el paso del tiempo, una disminución de la tendencia lineal de la resistencia de las bacterias, pasando en el caso de amoxicilina-ácido clavulánico de un porcentaje de resistencia en el año 1997 del 16,5% a un 10,16%, y frente a piperacilina-tazobactam de un 4,57% en 1997 a un 3,05%.

En *B. fragilis* observamos que los antibióticos con mayor actividad fueron piperacilina-tazobactam, meropenem e imipenem (98,3%, 100% y 97,8%, respectivamente, en el año 2001). Por el contrario, el antibiótico con mayor porcentaje de inactividad fue clindamicina (39,20% en 2001, rango del 30,9% al 44,2%), seguido de cefoxitina (19% en 2001, rango del 7,4% al 19,8%). La evolución de la tendencia lineal de la resistencia con respecto a la inicial (año 1997) muestra que piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico y los carbapenemes no disminuyeron de manera significativa su actividad frente a *B. fragilis*.

DISCUSIÓN

Durante la última década, el descenso en la sensibilidad de bacterias patógenas ha suscitado mucha atención. En este estudio se ha evaluado la resistencia a diversos antibióticos de tres de los microorganismos más frecuentemente aislados en los servicios de microbiología clínica hospitalarios.

Al finalizar el periodo de estudio, en el año 2001, la resistencia de *P. aeruginosa* frente a la mayoría de los antibióticos probados había aumentado. Estos datos coinciden con los de otros autores (4, 19, 20) excepto para imipenem, con el cual, en una publicación previa (20), se observó una resistencia del 30% de las cepas (en nuestras cepas fue del 13,29%); sin embargo, a pesar del descenso con respecto a

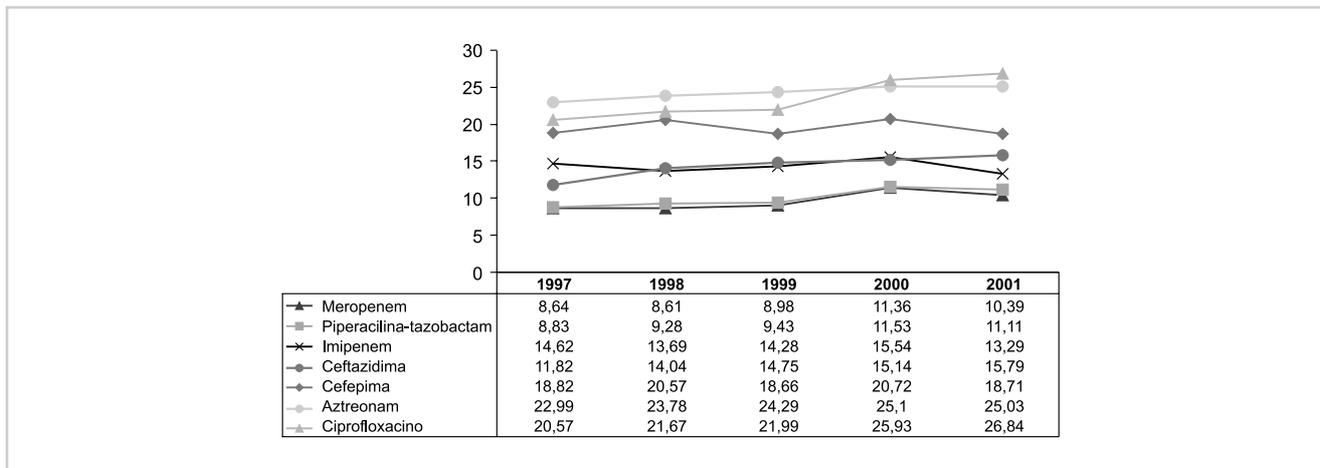


Figura 1. Porcentaje global de resistencia de *P. aeruginosa* (1997-2001).

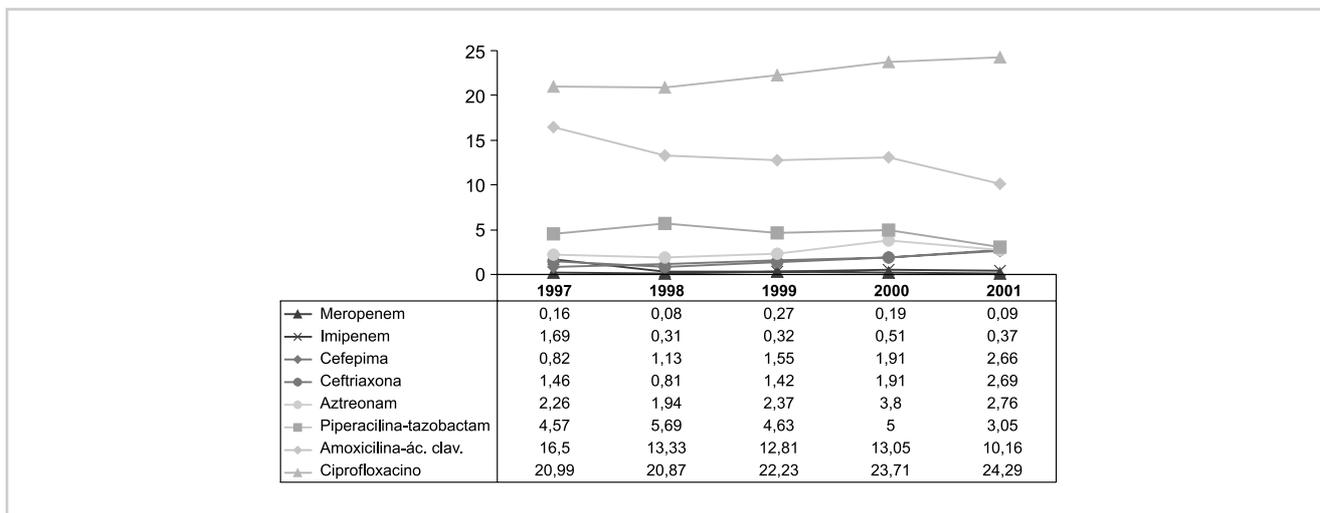


Figura 2. Porcentaje global de resistencia de *E. coli* (1997-2001).

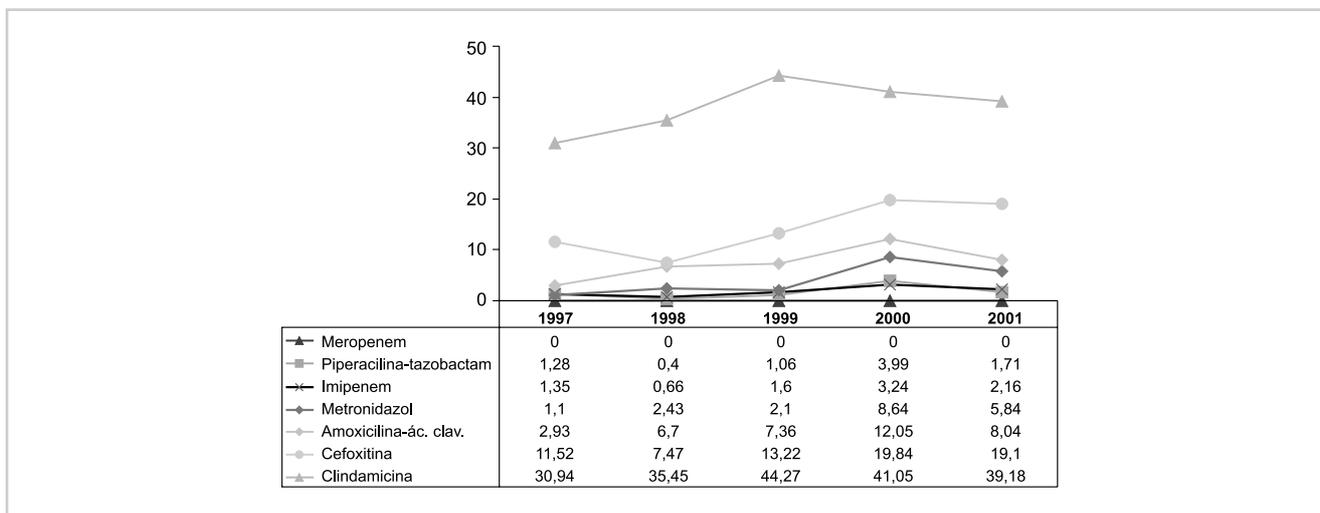


Figura 3. Porcentaje global de resistencia de *B. fragilis* (1997-2001).

otras comunicaciones previas españolas de la resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem, los antibióticos más efectivos según nuestros datos siguen siendo piperacilina-tazobactam y meropenem. Esto último coincide con los resultados de un estudio multicéntrico español publicado recientemente por Bouza y cols. (21), con 1014 cepas de *P. aeruginosa* recogidas simultáneamente en una semana en varios hospitales españoles, en el cual se observó que el antibiótico más activo fue piperacilina-tazobactam (92,8% de cepas sensibles), seguido de meropenem (91,4% de cepas sensibles) y amikacina (91,4% de cepas sensibles).

Con respecto a *E. coli*, la resistencia a lo largo de estos cinco años a distintos antibióticos se ha mantenido estable o incluso se ha observado una tendencia al descenso para algunos antibióticos como piperacilina-tazobactam, carbapenemes y amoxicilina-ácido clavulánico. Para ciprofloxacino nuestros datos muestran una resistencia cada vez más elevada, llegando hasta el 24,29% en el año 2001. Estas cifras, sin embargo, no coinciden con las de otros autores; en dos series españolas (19, 20) y dos europeas (4, 12) se constató un mantenimiento de la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino (18% en las series españolas y 9% en la europea). Con respecto a amoxicilina-ácido clavulánico se observaron unos porcentajes de resistencia que oscilaron entre el 10,16% y el 16,5%. Los datos de resistencia a este antibiótico presentan gran variabilidad en diferentes publicaciones; así, en nuestro medio, en un estudio realizado con cepas de origen urinario, la resistencia se hallaba próxima al 6% (22), mientras que en otro estudio multicéntrico realizado en diez hospitales españoles era del 44,4% (20).

En cuanto a *B. fragilis*, se constató un aumento de la resistencia a algunos antibióticos como clindamicina, cefoxitina y en menor medida amoxicilina-ácido clavulánico y metronidazol. Llama la atención el gran incremento de la resistencia a clindamicina con respecto a otros estudios (39,18% de resistencia en el año 2001 en nuestro trabajo frente a un 13,8% en el año 1996 en una serie europea) (8), así como frente a cefoxitina (19,1% de resistencia en el año 2001 frente a un 5,4% en el año 1996 en la misma serie europea) (8). Sin embargo, antibióticos como piperacilina-tazobactam, meropenem e imipenem siguen teniendo una gran actividad, superior al 97%, dato que coincide con los de otros autores (8, 19, 20).

Si se valoran en conjunto los tres microorganismos analizados se observa que piperacilina-tazobactam, meropenem e imipenem son los antibióticos que presentan un menor porcentaje de resistencias (<6%) en el último año del estudio, a pesar de que el incremento en el consumo de piperacilina-tazobactam, según datos del estudio EPINE, se multiplicó por 2,5 entre 1993 y 1999 ($p < 0.01$) (23).

En conclusión, nuestro estudio muestra que antibióticos como ciprofloxacino (para *E. coli* y *P. aeruginosa*), aztreonam, cefepima (para *P. aeruginosa*) y clindamicina (para *B. fragilis*) tienen porcentajes de resistencia superiores al 20%, lo que indica que no son opciones adecuadas como tratamiento empírico para los microorganismos probados. En cambio, antibióticos como piperacilina-tazobactam y los carbapenemes siguen mostrando una excelente actividad tanto sobre microorganismos aerobios (*E. coli* y *P. aeruginosa*) como anaerobios (*B. fragilis*), y continúan siendo, a pesar del paso de los años, la mejor opción terapéutica en la infección polimicrobiana, como es el caso de la intraabdominal.

Aunque los tipos de mecanismos de resistencia expresados por las bacterias difieren de un país a otro y pueden reflejar diferencias en la prescripción en cada uno de ellos, la vigilancia efectiva de la actividad antimicrobiana es importante para el desarrollo racional de guías de orientación en los tratamientos empíricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones, R.N. *The emergent needs for basic research, education, and surveillance of antimicrobial resistance. Problems facing the report from the American Society for Microbiology Task Force on Antibiotic Resistance.* Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25: 153-161.
2. Archibald, L., Phillips, L., Monnet, D., McGowan, J.E., Jr., Tenover, F., Gaynes, R. *Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit.* Clin Infect Dis 1997; 24: 211-215.
3. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Jones, R.N. y cols. *Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada and Latin America. SENTRY Participants Group.* Int J Antimicrob Agents 2000; 13: 257-271.
4. Fluit, A.C., Jones, M.E., Schmitz, F.J., Acar, J., Gupta, R., Verhoef, J. *Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998.* Clin Infect Dis 2000; 30: 454-460.
5. García-Rodríguez, J.A., Jones, R.N. *Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: Data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme.* J Chemother 2002; 14: 25-32.
6. Jarvis, W.R., Martone, W.J. *Predominant pathogens in hospital infections.* J Antimicrob Chemother 1992; 29 (Suppl. A): 19-24.
7. Betriu, C., Campos E., Cabronero, C., Rodríguez-Avial, C., Picazo, J.J. *Susceptibilities of species of the Bacteroides fragilis group to 10 antimicrobial agents.* Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 671-673.
8. Snyderman, D.R., Jacobus, N.V., McDermott, L.A. y cols. *Multicenter study of in vitro susceptibility of the Bacteroides fragilis group, 1995 to 1996, with comparison of resistance trends from 1990 to 1996.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2417-2422.
9. García-Rodríguez, J.A., García, J.E., García, M.I., Trujillano, I. *Infecciones nosocomiales por anaerobios.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 429-434.

10. Fluit, A., Jones, M.E., Schmitz, F.J., Gupta, R., Acar, J., Verhoef, J. *Antimicrobial resistance among community acquired pneumonia isolates in Europe: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California 1998; Abst. E13.
11. Fluit, A.C., Schmitz, F.J., Jones, M.E., Acar, J., Gupta, R., Verhoef, J. *Antimicrobial resistance among community-acquired pneumonia isolates in Europe: First results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997*. SENTRY Participants Group. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 153-156.
12. Fluit, A.C., Jones, M.E., Schmitz, F.J., Acar, J., Gupta, R., Verhoef, J. *Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2000; 77: 147-152.
13. Sader, H.S., Jones, R.N., Winokur, P.L., Pfaller, M.A., Doern, G.V., Barrett, T. *Antimicrobial susceptibility of bacteria causing urinary tract infections in Latin American hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997)*. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 478-487.
14. Sader, H.S., Pfaller, M.A., Jones, R.N. y cols. *Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in Latin America, 1997: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program*. *Braz J Infect Dis* 1999; 3: 97-110.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Interpretative Standards M7-A4. NCCLS, Villanova, Pa 1997; Document 2.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Supplement M100-S8 (supplement tables to approved standard M100). NCCLS, Wayne, PA 1998.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: Approved standard, 5th edition. Document M7-A5. NCCLS, West Valley Road, Wayne, PA 2000.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Approved Standard M11-A4. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. NCCLS, Wayne, PA 1997.
19. Gobernado, M., Bouza, E., Perea, E., Álvarez-Bravo, J., García Rodríguez, J.A. *Estudio multicéntrico nacional de la actividad in vitro de piperacilina-tazobactam*. *Rev Esp Quimioterap* 1998; 11: 139-146.
20. García-Rodríguez, J.A., Trujillano, I. *Segundo estudio multicéntrico de la sensibilidad in vitro a piperacilina-tazobactam*. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 169-175.
21. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E. y cols. *Pseudomonas aeruginosa: Estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles*. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 41-52.
22. García, M., Rodríguez, J., Brezmes, M. *Escherichia coli resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico en infecciones del tracto urinario*. *Rev Esp Quimioterap* 1996; 9 (Supl. 4): 192.
23. Asensio, A., Cantón, R., Vaqué, J., Rosselló, J., Arribas, J.L. *Utilización de los antimicrobianos en los hospitales españoles (EPINE 1990-1999)*. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 731-736.