

Original

Sensibilidad de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Castellón

B. Gomila Sard, F.J. Pardo Serrano, R. Moreno Muñoz, E. Celades Porcar y A. García del Busto Remón

Servicio de Microbiología, Hospital General de Castellón, Castellón

RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo de la sensibilidad antibiótica de 5811 aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* frente a amikacina, tobramicina, gentamicina, ceftazidima, cefepima, piperacilina, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem y ciprofloxacino, en un hospital general durante un periodo de 12 años. En su mayoría (31,99%) las cepas procedían de muestras de vías respiratorias, un 26,36% de orina y un 10,51% de exudado ótico. Un 69,66% de las cepas provenía del ámbito hospitalario, el 50,30% de servicios médicos, el 31,74% de servicios de críticos (fundamentalmente UCI) y el resto de servicios quirúrgicos. Ningún antimicrobiano incluido en el estudio mostró actividad frente a todas las cepas aisladas. En el ámbito ambulatorio, la mayoría de los antimicrobianos ensayados presentaba buena actividad, con porcentajes de resistencia menores del 10%; sin embargo, en las cepas procedentes del medio hospitalario se observa que sólo amikacina, piperacilina-tazobactam y meropenem tenían porcentajes de resistencia por debajo o cerca del 10%. En ambos lugares destaca el mayor porcentaje de resistencia a la gentamicina. Las cepas de muestras de pacientes hospitalizados en servicios de enfermos en situación crítica presentaron una elevada resistencia a tobramicina, imipenem y ceftazidima, mientras que las pertenecientes a pacientes de servicios médicos la mostraron a ciprofloxacino. Trabajos similares publicados en España reafirman la importancia de realizar estudios locales para conocer la sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* en cada zona, sobre todo para poder realizar tratamientos empíricos orientados.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa* - Sensibilidad antimicrobiana - Resistencia

Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Castellón, Spain

SUMMARY

A retrospective study of the susceptibility to antimicrobials (amikacin, tobramycin, gentamicin, ceftazidime, cefepime, piperacillin, piperacillin-tazobactam, imipenem, meropenem and ciprofloxacin) of 5,811 *Pseudomonas aeruginosa* isolates was performed in a general hospital over a period of 12 years. The majority of isolates was from respiratory samples (31.99%), followed by urine samples (26.36%) and ear samples (10.51%). There was a predominance of hospital strains (69.66%); 50.30% of those from medical services, 31.74% from critical care services (mainly ICU) and the remaining from surgical services. No antimicrobial included in our study showed an activity over all isolated strains. In health centers the majority of antimicrobials showed good activity, with a percentage of resistance less than 10%. However, hospital strains showed that only amikacin, piperacillin-tazobactam and meropenem had a percentage of resistance near or lower than 10%. In both environments, gentamicin presented with the highest percentage of resistance. Strains from patients hospitalized in critical care services showed an elevated resistance to tobramycin, imipenem and ceftazidime, while strains from patients in medical services showed resistance to ciprofloxacin. Similar studies published in Spain confirm the importance of conducting local studies in order to understand the antimicrobial susceptibility of *P. aeruginosa* in each region, and especially to carry out empirically based treatments.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa* - Antimicrobial susceptibility - Resistance

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo no fermentador que está ampliamente distribuido en la naturaleza. Su habilidad para sobrevivir en condiciones desfavorables, de crecer en diferentes medios y de resistir a la mayoría de antisépticos y antibióticos, hacen que sea un importante y frecuente patógeno oportunista típicamente nosocomial, causante de una amplia serie de infecciones, en especial en pacientes con enfermedades graves y con tratamiento antimicrobiano previo. Algunos estudios españoles han estimado que ocasiona infecciones en 88,4 por cada 100.000 habitantes/año, y en 13,8 de cada 1000 ingresos hospitalarios/año, con una mortalidad atribuible directa del 5% (1).

Son varios los mecanismos por los que *P. aeruginosa* presenta un alto grado de resistencia a muchos antibióticos, de modo que uno de los principales problemas que plantea es el de la resistencia, agravado en los últimos años por la descripción de su aumento a los agentes antipseudomónicos, en parte condicionado por la presión selectiva de su utilización (2-6).

En la última década se han realizado diversos estudios de ámbito nacional (7-11), cuya repetición en el tiempo se cree que permitirá detectar tendencias evolutivas en las resistencias encontradas; sin embargo, dado que en ellos se han demostrado diferencias importantes, pensamos que la presencia de diferencias geográficas en los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* obliga a conocer de un modo más preciso las tendencias en ámbitos más reducidos, fundamentalmente en áreas sanitarias y en especial en cada centro hospitalario.

En nuestro hospital, *P. aeruginosa*, después de *Escherichia coli*, es el bacilo gramnegativo que encontramos con más frecuencia, representando un 8,8% del total de los aislamientos en que realizamos antibiograma. Nuestro propósito con este estudio retrospectivo es conocer el grado de resistencia de los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* de nuestro centro, y contribuir de un modo modesto a incrementar el número de trabajos de este tipo que se han elaborado durante los últimos años en España (12-14).

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital General de Castellón, uno de los hospitales del Área de Salud 2 de la Comunidad Valenciana, atiende a una población aproximada de 219.000 habitantes, que se eleva a 465.000 cuando se considera como hospital de referencia de las áreas 1 y 2.

Hemos revisado retrospectivamente todos los aislamientos de *P. aeruginosa* realizados en la Unidad de Microbiología durante un periodo de doce años (1992-2003). Para ello, en una base de datos registramos los ítems de los pacientes que hacían referencia a su identificación, sexo, edad, lugar de procedencia (servicio, cama o consultas), tipo de muestra origen del aislamiento, fecha del antibiograma y sensibilidad a los antibióticos probados. Sólo se incluyó un aislamiento por paciente y muestra.

La identificación de la bacteria y las pruebas de sensibilidad se realizaron mediante paneles de diferentes sistemas automáticos; hasta el año 2000 se utilizó *MicroScan*[®] (Baxter Diagnostics, Inc.), y desde entonces *Vitek 2*[®] (bioMérieux), siguiendo la metodología de trabajo recomendada por los fabricantes. Las cepas se consideraron resistentes (R), incluyendo aquéllas con sensibilidad intermedia, o sensibles (S) en función de las CMI consideradas por el sistema y los criterios de interpretación del NCCLS para cada uno de los antimicrobianos seleccionados para el estudio; a este efecto se consideraron los resultados para amikacina (R \geq 64 mg/l), tobramicina (R \geq 16 mg/l), gentamicina (R \geq 16 mg/l), ceftazidima (R \geq 32 mg/l), piperacilina (R \geq 128 mg/l), ciprofloxacino (R \geq 4 mg/l), imipenem (R \geq 16 mg/l) y, en los últimos años, meropenem (R \geq 16 mg/l), cefipima (R \geq 32 mg/l) y piperacilina-tazobactam (R \geq 128/4 mg/l).

Para facilitar el manejo de los datos realizamos diferentes agrupaciones. En cuanto a la naturaleza de las muestras, además de orina, sangre, abscesos, heridas y exudado óptico, el resto se agruparon en respiratorias (esputo, broncoaspirado, lavado broncoalveolar y similares), líquidos estériles (pleural, peritoneal, biliar y sinovial) y otras, que comprendía una miscelánea de muestras diferentes a las consideradas en los grupos anteriores. Atendiendo a la procedencia de los pacientes los clasificamos en ambulatorios y hospitalizados; entre los primeros incluimos los que procedían de las consultas externas del hospital. En cuanto a los servicios en que estaban ingresados los pacientes hospitalizados se consideraron los servicios de enfermos en situación crítica (UCI, hematología, oncología), médicos y quirúrgicos. Para estudiar la tendencia de la resistencia encontrada a lo largo del tiempo agrupamos los datos en cuatro trienios naturales, si bien no se pudieron completar para todos los antibióticos ya que algunos sólo se ensayaron en los últimos años y otros se excluyeron de los paneles.

El análisis de los resultados se realizó mediante el programa *EpiInfo*[®] (versión 6.04b, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza). Para valorar la tendencia lineal de proporciones se calculó la χ^2 de tendencia.

RESULTADOS

Se determinó la sensibilidad, al menos a un antibiótico, de 5811 aislamientos de *P. aeruginosa*. Los antimicrobianos, el número de cepas en que se ensayaron y el porcentaje de resistencia encontrado se recogen en la Tabla 1.

La mayoría de los aislamientos, 3648 (62,78%), eran de varones, siendo la proporción de éstos mayor entre los pacientes hospitalizados (65,49% vs. 56,55%). El dato de la edad se obtuvo en el 92,43%, y de ellos un 12,96% eran niños y sobre todo del ámbito ambulatorio (22,23% vs. 8,92%).

En su conjunto, la mayor parte de las muestras eran de vías respiratorias (31,99%), orina (26,36%) y, en menor proporción, exudado ótico (10,51%). Mientras las primeras tenían un origen básicamente hospitalario, las segundas tenían una distribución similar y las de exudado ótico eran fundamentalmente de procedencia ambulatoria. En la Tabla 2 se detalla la naturaleza y distribución de los aislamientos.

De las cepas, 1763 (30,34%) eran de origen ambulatorio y 4048 (69,66%) de pacientes hospitalizados. De los pacientes ambulatorios, 538 (30,35%) procedían de las consultas externas del hospital.

De los pacientes hospitalizados, un 50,30% de las cepas procedían de servicios médicos, fundamentalmente de medicina interna (38,36%) y neumología (20%), un 31,74% de servicios críticos (de las cuales un 88,50% eran de pacientes de la UCI) y un 17,96% de servicios quirúrgicos. En cuanto a la naturaleza de las muestras en el ámbito hospitalario, el 42,59% eran de vías respiratorias, sobre todo de pacientes de las unidades de críticos, que aportaron un

Tabla 1. Número de cepas de *P. aeruginosa* estudiadas y porcentaje de resistencia encontrado frente a cada antimicrobiano probado.

Antimicrobiano	Nº cepas	Porcentaje resistencia		
		Global	Amb.	Hosp.
Tobramicina	5804	13,61	6,64	16,65
Ceftazidima	5803	14,63	7,61	17,69
Gentamicina	5795	30,85	23,63	33,98
Piperacilina	5787	17,56	13,35	19,39
Ciprofloxacino	5688	16,02	16,36	15,87
Amikacina	5660	7,74	9,50	6,97
Imipenem	4140	15,14	9,61	17,65
Cefepima	2745	12,31	7,22	14,37
Piperacilina-tazobactam	2726	4,26	1,38	5,44
Meropenem	1719	8,84	3,70	10,88

Tabla 2. Distribución de los aislamientos en función de la naturaleza de la muestra y de la procedencia de los pacientes.

Muestra	Ambulatoria	Hospitalaria	Total
Respiratoria	135 (7,26 %)	1724 (92,74%)	1859 (31,99%)
Orina	641 (41,84%)	891 (58,16%)	1532 (26,36%)
Exudado ótico	543 (89,02%)	67 (10,98%)	610 (10,50%)
Heridas	89 (21,09%)	333 (78,91%)	422 (7,26%)
Abscesos	38 (29,23%)	92 (70,77%)	130 (2,24%)
Sangre		165 (100%)	165 (2,84%)
Líqu. estériles	1 (0,96%)	103 (99,04%)	104 (1,79%)
Otras	317 (30,41%)	672 (67,95%)	989 (17,02%)
Total	1763 (30,34%)	4048 (69,66%)	5811

Tabla 3. Distribución de los porcentajes de resistencia a los distintos antimicrobianos en los pacientes hospitalizados en función de los servicios.

Antimicrobiano	Críticos	Médicos	Quirúrgicos
Tobramicina	32,84%	10,44%	5,36%
Amikacina	4,84%	8,32%	6,89%
Gentamicina	48,91%	29,12%	21,21%
Ceftazidima	24,22%	15,56%	12,10%
Cefepima	18,93%	12,84%	7,57%
Piperacilina	22,99%	18,08%	16,64%
Piperacilina-tazobactam	8,17%	4,09%	2,64%
Imipenem	25,14%	14,25%	14,47%
Meropenem	11,60%	11,24%	7,82%
Ciprofloxacino	11,79%	20,60%	9,91%

61,63% del total de las muestras; un 22,01% de orina, con una distribución similar entre los servicios médicos y los quirúrgicos; y un 8,23% eran de heridas, fundamentalmente procedentes de los servicios quirúrgicos.

Los resultados globales de la resistencia encontrada se muestran en las Tablas 1 y 3. En el ámbito ambulatorio, la mayoría de los antibióticos probados presentaban buena actividad, con porcentajes de resistencia menores del 10%; por el contrario, en el ámbito hospitalario sólo la amikacina, la piperacilina-tazobactam y el meropenem presentaron cifras inferiores o cercanas al 10%. En los dos ámbitos la mayor resistencia se observó frente a la gentamicina, siendo entre las cepas hospitalarias significativamente mayor la resistencia a la tobramicina, la ceftazidima, la piperacilina y el imipenem. Sobre los aislamientos hospitalarios, sólo la amikacina y la piperacilina-tazobactam presentaron buena actividad en los tres grupos de servicios considerados; en los servicios de críticos, el mayor grado de resis-

Tabla 4. Porcentajes de resistencia agrupados por trienios para los aislamientos hospitalarios.

Antimicrobiano	1992-1994	1995-1997	1998-2000	2001-2003
Tobramicina	6,70	8,07	19,38	28,12
Amikacina	12,73	5,96	4,96	5,42
Gentamicina	27,35	29,36	40,51	36,54
Ceftazidima	16,09	18,26	17,06	18,66
Piperacilina	24,26	32,11	13,92	9,03
Ciprofloxacino	11,93	13,76	14,30	20,55

Tabla 5. Porcentajes de resistencia agrupados por trienios para los aislamientos ambulatorios.

Antimicrobiano	1992-1994	1995-1997	1998-2000	2001-2003
Tobramicina	4,83	3,85	1,72	1,81
Amikacina	6,97	4,59	3,24	2,32
Gentamicina	13,14	11,28	11,25	6,45
Ceftazidima	5,76	3,85	2,00	2,41
Piperacilina	9,52	11,28	2,76	0,95
Ciprofloxacino	5,90	7,89	8,67	5,33

tencia se observó, además de a la gentamicina, frente a la tobramicina, el imipenem y la ceftazidima; en los servicios médicos el grado de resistencia fue más moderado que en los servicios de críticos, encontrándose los mayores porcentajes de resistencia frente a la gentamicina, el ciprofloxacino y, en menor medida, frente a la ceftazidima y el imipenem, que a su vez eran los que tenían mayor grado de resistencia en los servicios quirúrgicos.

Los datos, agrupados en trienios naturales para analizar la tendencia de las resistencias encontradas, se estudiaron para amikacina, tobramicina, gentamicina, ceftazidima, piperacilina y ciprofloxacino, que fueron los únicos con datos disponibles en todos los años del estudio. Salvo para las resistencias a la ceftazidima en los pacientes hospitalizados y al ciprofloxacino en los ambulatorios, todas las diferencias halladas fueron estadísticamente significativas ($p < 0.005$). Los porcentajes de resistencia por trienio se recogen, según el ámbito de procedencia, en las Tablas 4 y 5.

DISCUSIÓN

En nuestro hospital, *P. aeruginosa* supone cerca de un 9% de todos los aislamientos bacterianos, porcentaje similar al 11% descrito por Gobernado y cols. (15) en un estudio multicéntrico español; a lo largo de los últimos años he-

mos podido constatar un aumento de su resistencia a los antimicrobianos con actividad antipseudomónica.

Se ha aislado *P. aeruginosa* fundamentalmente de muestras de vías respiratorias y de orina, con porcentajes similares a los descritos en otras publicaciones (1, 12-14) en las que, al igual que nosotros, la mayoría de las cepas probadas eran de esa procedencia. En nuestra experiencia, el porcentaje de muestras de vías respiratorias era similar al encontrado en el resto de España (32% vs. 30,6%) (1), aunque algo inferior al encontrado en Málaga (40,2%) (13) y mayor que el de Murcia (23,8%) (12), mientras que para las orinas era menor que los descritos en los estudios nacional y de Málaga, y mayor que el de Murcia (37,3%). En cuanto al resto de las muestras, como era de esperar, la mayoría de los aislamientos fueron de exudados óticos de pacientes no hospitalizados, y de heridas o abscesos de enfermos ingresados.

Las muestras de origen respiratorio proceden sobre todo de servicios de enfermos críticos (fundamentalmente de la UCI) o médicos (neumología y en menor medida medicina interna), lo cual creemos que está en consonancia con los datos obtenidos en los últimos estudios EPINE, en los que *P. aeruginosa* es la causa principal de las infecciones respiratorias nosocomiales (16). Por otro lado, las muestras de orina en que se aisló esta bacteria procedían fundamentalmente de servicios mixtos, médico-quirúrgicos (como es urología) o puramente médicos (como medicina interna), y en porcentaje son muchos menos los aislamientos realizados en orinas procedentes de servicios de críticos. En nuestro caso se ha aislado con más frecuencia *P. aeruginosa* en muestras de exudado ótico que de heridas, si bien con porcentajes muy inferiores a los aislados en muestras de vías respiratorias y orina.

Como se describe en otros estudios (1, 12-14), ninguno de los antimicrobianos incluidos en nuestro trabajo se mostró activo frente al total de los aislamientos. Los más activos fueron piperacilina-tazobactam, amikacina y meropenem; el resto de los probados presentaron porcentajes de resistencia superiores al 10%. Mientras que para los antimicrobianos que presentan porcentajes de resistencia menores del 10% hemos encontrado una concordancia con el estudio multicéntrico español (1), con valores de 4,3% vs. 7% para piperacilina-tazobactam, de 7,8% vs. 9% para amikacina y de 8,8% vs. 8% para meropenem, nuestros porcentajes fueron algo superiores a los del estudio de Málaga (13), en el cual se encontraron valores del 2,7% frente a piperacilina-tazobactam y del 6,1% frente a meropenem, lo que nos permite afirmar que, aunque en términos generales es posible encontrar cierta concordancia global entre diferentes estudios, los datos deberían obtenerse para cada zona específica, aseveración que es especialmente cierta cuando

con ellos se pretende elaborar recomendaciones de tratamiento empírico.

Puesto que *P. aeruginosa* se considera fundamentalmente un patógeno nosocomial, es en las unidades hospitalarias, donde se aísla con más frecuencia, en las que se ha de ser muy cauto a la hora de valorar las orientaciones terapéuticas. En nuestra zona, por ejemplo, el grado de resistencia a los aminoglucósidos probados no es similar. En los aislamientos hospitalarios encontramos mayor resistencia a la tobramicina, especialmente en las unidades de críticos (32,84%). Para la amikacina la resistencia es similar en ambos medios, hospitalario y extrahospitalario, sensiblemente inferior a la de la tobramicina, y especialmente baja en las unidades de críticos (4,84%), fenómeno explicado en parte por la posible presencia de mecanismos de resistencia diferentes, quizás no sólo por zonas geográficas (17).

La tendencia de los datos agrupados por trienios ha demostrado una variación con significación estadística prácticamente en todos los datos que hemos podido analizar, en especial en el ámbito hospitalario. Pensamos que también pueden estar condicionados por las diferentes políticas de uso de antimicrobianos establecidas para cada hospital, que debieron ser modificadas en nuestra área de influencia a partir del trienio 1992-1994, en el cual se puede observar una inversión de los datos después encontrados, y por la posterior disminución de su uso hospitalario después de los primeros años de la pasada década, especialmente de gentamicina y tobramicina. Creemos que las variaciones observadas para la tobramicina se deben a un aumento de su consumo, en detrimento del de amikacina, en las unidades de enfermos críticos de nuestro hospital, especialmente en la UCI. Del mismo modo que el descenso en la utilización de amikacina supone una mejora de la sensibilidad obtenida a lo largo del tiempo, la sustitución de piperacilina por otros antimicrobianos podría explicar la disminución de la resistencia que observamos sobre todo a partir del año 2000.

En definitiva, nuestros datos son similares a los aportados por otros estudios españoles, tanto multicéntricos como locales, apreciándose las diferencias ya señaladas que nos permiten aseverar que es aconsejable un análisis periódico de la resistencia en cada zona, puesto que el empleo de diferentes pautas empíricas o de tratamiento de cada centro, así como las variaciones geográficas encontradas en los mecanismos de resistencia, no hacen posible extrapolar con precisión los datos encontrados en diferentes lugares.

Correspondencia: Francisco Javier Pardo Serrano, Servicio de Microbiología, Hospital General de Castellón, Avda. Benicasim s/n, 12004 Castellón. e-mail: fpardo@ctv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E. y cols. *Pseudomonas aeruginosa: Estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 41-52.
2. Ballou, C.H., Schentag, J.J. *Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance, report of the Nosocomial Resistance Surveillance Group*. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15: 37-42.
3. Cercenado, E., García Garrote, F. *Mecanismos de resistencia en Pseudomonas aeruginosa*. Rev Clin Esp 1998; 198: 10-16.
4. Gobernado, M. *Antibióticos activos frente a Pseudomonas aeruginosa y su uso clínico*. Rev Clin Esp 1998; 198: 51-61.
5. Poole, K. *Bacterial multidrug resistance. Emphasis on efflux mechanism and Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1994; 34: 453-456.
6. Arruda, E.A., Marinho, L.S., Boulos, M. y cols. *Nosocomial infections caused by multiresistant Pseudomonas aeruginosa*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 620-623.
7. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E., Marín, M., Díaz, M.S. *Pseudomonas aeruginosa: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 981-982.
8. Chen, H.Y., Yuan, M., Ibrahim-Elmagboul I.B., Livermore, D.M. *National survey of susceptibility to antimicrobials among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 521-534.
9. Henwood, C.J., Livermore, D.M., James, D., Warner, M., *Pseudomonas Study Group*. *Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa: Results of a survey and evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 789-799.
10. Bonfiglio, G.S., Gariotto, V., Ruso, G. y cols. *Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: An Italian survey*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 307-310.
11. Fluit, A.C., Verhoef, J., Schmitz, F.J., European SENTRY Participants. *Antimicrobial resistance in Europe isolates of Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Dis 2000; 19: 370-374.
12. 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 Quimioterap 2003; 16: 444-449.
13. Cobo, F., Bermúdez, P., Manchado, P. *Situación actual de la resistencia de Pseudomonas aeruginosa a los antimicrobianos*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 450-452.
14. García-Rodríguez, J.A., Casal, M., Rodríguez, F., Grupo de Estudio de Sensibilidad Antibiótica. *Evolución de la resistencia antibiótica de Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli y Bacteroides fragilis (1997-2001)*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 421-427.
15. Gobernado, M., Bouza, E., Perea, E., Álvarez-Bravo, J., García-Rodríguez, J.A. y colaboradores del Grupo Español de Estudio de Piperacilina-Tazobactam. *Estudio multicéntrico nacional de la actividad in vitro de piperacilina-tazobactam*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11: 139-146.
16. Vaqué, J., y Grupo de Trabajo EPINE 2004. *Principales diagnósticos etiológicos en las infecciones respiratorias nosocomiales. Años 2000-2003*. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Madrid 2004; 203.
17. Schmitz, F.J., Verhoef, J., Fluit, A.C., European SENTRY Participants Group. *Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY antimicrobial surveillance programme*. Eur J Clin Microbiol Dis 1999; 18: 414-421.