

Inés Clemente¹,
María Dolores Mañas¹,
Jose María Alarcón²,
Carmen Monroy¹,
Maryam Sidahi¹,
Jaime Yanes¹

Infecciones respiratorias: etiología y patrones de resistencia en el hospital general de Ciudad Real

¹Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real

²Servicio de Microbiología del Hospital General de Ciudad Real

RESUMEN

Objetivos: Conocer el impacto en nuestro lugar de trabajo del aumento de resistencias antibióticas en las infecciones respiratorias.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los pacientes con cultivo de esputo significativo ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real desde enero a diciembre de 2008. Se ha recogido información sobre las características epidemiológicas, microbiológicas, patrones de resistencia y tratamiento.

Resultados: Se han incluido un total de 60 pacientes. En el 83,3% existía algún factor predisponente. En 43 de los casos el diagnóstico se hizo en los meses de primavera y verano. La reagudización de la EPOC ha sido el diagnóstico más frecuente (61,7%). El microorganismo más frecuentemente aislado ha sido *Pseudomonas* spp. (41,7%). En nuestro hospital los antimicrobianos más empleados en el tratamiento inicial son levofloxacino (36,7%) y amoxicilina-clavulánico (26,7%). Los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia han sido ciprofloxacino en *E. coli* (66,7%) y *Pseudomonas* spp. (60%) y penicilinas en *S. pneumoniae* (100%).

Conclusiones: Los resultados presentados ponen de manifiesto la importante presencia de resistencias de los microorganismos causantes de infecciones respiratorias a los antibióticos de uso más habitual.

Palabras clave: Infección respiratoria. Neumonía. Bronquiectasias. Reagudización de EPOC. Resistencias antibióticas.

Respiratory infections: etiology and patterns of resistance in the hospital general of Ciudad Real

ABSTRACT

Objectives. Understanding the impact on our work place of increasing antibiotic resistance in respiratory infections.

Material and methods. We have performed a retrospective observational study on patients with significant sputum culture admitted to Internal Medicine Service Hospital General in Ciudad Real from January to December 2008. Information has been collected on the epidemiological, microbiological features, resistance patterns and treatment.

Results. The total number of patients included in this study was 60. In 83.3% there was a predisposing factor. In 43 cases the diagnosis was made in spring and summer months. The exacerbation of COPD was the most frequent diagnosis (61.7%). The most frequently isolated organism was *Pseudomonas* spp. (41.7%). In our hospital the most commonly used antimicrobials in the initial treatment are levofloxacin (36.7%) and amoxicillin-clavulanate (26.7%). The antibiotics with the highest percentage of antibiotic resistance were ciprofloxacin in *E. coli* (66.7%) and *Pseudomonas* spp. (60%), penicillin for *S. pneumoniae* (100%).

Conclusions. The results of this study demonstrate the significant presence of resistance to most commonly used antibiotics in microorganisms which cause respiratory infections.

Keywords: Respiratory infection. Pneumonia. Bronchiectasis. Recurrent COPD. Antibiotic resistance.

INTRODUCCIÓN

Se considera infección respiratoria a un grupo de cuadros clínicos dentro de los que se incluye desde el catarro común hasta la neumonía¹. Constituyen uno de los motivos más frecuentes de consulta médica^{2,3}. Algunos pacientes con patologías crónicas presentan mayor riesgo de desarrollarlas entre ellas destacan la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia cardíaca (IC) y la diabetes mellitus

Correspondencia:
Inés Clemente
Servicio de Medicina Interna del Hospital General
de Ciudad Real
Tfno.: 637588559
E-mail: inesclemente80@yahoo.es

(DM)⁴.

Los agentes patógenos implicados en estas infecciones son muy numerosos, los más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y virus respiratorios⁵⁻⁷. La elección del tratamiento antibiótico debe realizarse teniendo en cuenta el microorganismo más probable, el patrón de resistencia de la zona y los antecedentes del paciente. El aumento de las resistencias antibióticas en los últimos años nos plantea un problema importante a la hora de tratar a un paciente. En nuestro país, *S. pneumoniae* presenta una sensibilidad disminuida a la penicilina entre 35 y 50%, y en las fluoroquinolonas se han recogidos algunos casos de resistencia, aunque parece que aún mantienen una tasa de sensibilidad del 97%^{3-6,8}.

En nuestro medio, la infección respiratoria es una patología habitual que con frecuencia requiere hospitalización. Asocia un aumento de la morbi-mortalidad y de la utilización de los recursos sanitarios. Es necesario realizar estudios en cada zona que ayuden a mejorar la efectividad del tratamiento con el menor coste económico, ya que la etiología y el espectro de resistencia antibiótica varían según el área revisada incluso dentro del propio país.

Por todo esto, consideramos importante conocer los agentes implicados en la etiología más habitual de las infecciones respiratorias en nuestro lugar de trabajo y sus patrones de resistencia antibiótica.

MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de los pacientes con cultivo de esputo significativo ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2008.

Centro Sanitario. Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ciudad Real (HGCR).

Pacientes. Se han incluido en el estudio los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna entre los meses de enero-diciembre de 2008: 1) mayores de 18 años con criterios clínicos, analíticos y radiológicos de infección respiratoria. Se ha considerado infección respiratoria los pacientes con reagudización de EPOC, infección de bronquiectasias y neumonía adquirida en la comunidad (NAC); 2) con cultivo de esputo positivo recogido en nuestro servicio; 3) procedentes de la comunidad.

Se han excluido 1) aquellos en los que no se han podido recoger todos los datos del protocolo de estudio, 2) los que no se dispone de cultivo de esputo o éste no fue significativo, 3) los menores de 18 años, 4) los pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas* spp. y 5) los pacientes con infecciones nosocomiales.

Variables. Se elaboró un protocolo de recogida de datos que incluyó: edad, sexo, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), época del año del diagnóstico, antecedentes personales y tratamiento antibiótico previo. Entre los antecedentes personales se recogieron EPOC, IC, DM, deterioro neurológico, virus de la in-

munodeficiencia humana (VIH) y tratamiento crónico con corticoides. Las pruebas complementarias recogidas fueron Gram y cultivo de esputo con espectro de resistencia antimicrobiana y hemocultivos. En el tratamiento se recogió el antibiótico utilizado y la duración del mismo.

Todos los pacientes han sido seguidos hasta su curación, fallecimiento o traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Análisis microbiológico. Los hemocultivos y análisis de esputo se extrajeron y procesaron según las técnicas, métodos y recomendaciones del Laboratorio de Microbiología del HGCR.

Análisis estadístico. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS15. Se realizó un estudio descriptivo (las variables cualitativas se presentaron con su distribución de frecuencias y las cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar y rango).

RESULTADOS

Datos epidemiológicos. Se han revisado 119 pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna de nuestro hospital. De ellos se han incluido 60 que cumplían los criterios anteriormente citados. Se han excluido aquellos con infecciones respiratorias de origen nosocomial (n=5), los menores de 18 años (n=1), aquellos de los que no se disponía de antibiograma de la muestra de esputo (n=14), los reingresos de un mismo paciente colonizado por *Pseudomonas* spp. (n=12).

En cuanto al sexo el 75% eran varones y un 25% mujeres, con una proporción hombre/mujer de 3:1.

La edad media de estos pacientes fue de 69,3 años (22-96), la distribución por edades según el sexo ha sido de 70,2 años en los varones (22-96) y 66,7 años en mujeres (37-87).

Los casos de infección respiratoria han sido diagnosticados mayoritariamente durante los meses de primavera y verano (22 y 21 casos respectivamente).

Factores predisponentes. En el 83,3% de los pacientes existía al menos una enfermedad de base (EPOC, cardiopatía, DM, deterioro neurológico o VIH).

La enfermedad de base más frecuentemente encontrada ha sido la EPOC, que presentaban el 68,3% de los pacientes, seguida de la cardiopatía (30%) y de la DM (25%).

Tras excluir la enfermedad de base, el factor predisponente más habitual ha sido el hábito tabáquico (tanto fumadores activos como ex-fumadores) en un 68,3% de los casos, seguido del tratamiento previo con corticoides (26,7%) y el alcoholismo (18,3%).

Manifestaciones clínicas. La reagudización de la EPOC de causa infecciosa ha sido el diagnóstico más frecuente de esta serie (61,7%), seguida de la NAC (20%) y la infección de bronquiectasias (16,3%).

Datos microbiológicos y resistencias a antibióticos. Se recogieron hemocultivos en 20 pacientes, todos fueron negativos.

Los microorganismos implicados como agentes causales de las diferentes infecciones respiratorias relacionados con los

diferentes grupos de diagnóstico se presentan en la tabla 1.

En cuanto a los datos referentes a los patrones de resistencia que presentaban cada uno de los microorganismos aislados se describen en la tabla 2.

En un 16,7% de los pacientes se aislaron 2 microorganismos en la muestra de esputo.

Tratamiento. Un 28,3% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico antes del ingreso hospitalario.

El antibiótico más utilizado en el tratamiento empírico fue levofloxacino (36,7%), seguido de amoxicilina-clavulánico (26,7%), imipenem (6,7%) y ceftriaxona (6,7%). En 13 casos se empleó una asociación con 2 antibióticos para el tratamiento inicial.

La duración media de la terapia antimicrobiana fue de 13,5 días (5-30 días).

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias son procesos muy frecuentes en nuestro medio que originan múltiples ingresos hospitalarios al año, con el consiguiente gasto de recursos sanitarios que esto conlleva¹⁻².

La distribución de los agentes etiológicos habitualmente implicados, así como los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos empleados, han experimentado cambios importantes en los últimos 20 años en todo el mundo. Estudios realizados tanto en España como en otros países han puesto de manifiesto el aumento de las resistencias de los principales agentes microbiológicos implicados en este tipo de infecciones^{3-6,8-9}.

En nuestro estudio, existe un predominio de varones con una media de edad de 69,3 años. Este grupo de población suele presentar mayor comorbilidad y ser más susceptible de enfermar por esta patología como se recoge en otras series consultadas¹.

Hemos detectado un mayor número de casos en los meses correspondientes a la primavera y el verano. Sin embargo en la mayoría de los estudios revisados^{1,10}, las infecciones respiratorias se producen con más frecuencia durante los meses de invierno. Una posible explicación, según refieren otros autores puede ser que sólo hemos analizado las infecciones de origen bacteriano y no hemos tenido en cuenta los virus ni bacterias de difícil crecimiento^{7,11}, sin embargo no podemos descartar otros sesgos ya que por ejemplo, no se han podido valorar las colonizaciones previas de dichos pacientes.

En el 83,3% de los pacientes existía alguna enfermedad de base. Al igual que en el estudio DIRA¹ la más frecuentemente encontrada ha sido la EPOC, seguida de la cardiopatía y la DM. Estas afecciones actúan como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones respiratorias^{1,4,11}.

La reagudización de la EPOC de causa infecciosa ha sido la infección respiratoria más diagnosticada, mientras que en otras series ha sido la neumonía¹. Al no disponer de datos referentes a la gravedad de la exacerbación de la EPOC no po-

demos extraer conclusiones significativas sobre este dato. En cualquier caso, el seguimiento exhaustivo de los pacientes con EPOC por Atención Primaria puede evitar ingresos innecesarios.

Los microorganismos más frecuentemente implicados han sido los bacilos Gram negativos (BGN), especialmente el género *Pseudomonas* spp. Este dato contrasta con los gérmenes habitualmente aislados en otros estudios tanto de España como de otros países, donde *S. pneumoniae* y *H. influenzae* ocupan los primeros puestos como agentes causales de infecciones respiratorias de origen bacteriano^{1-4,7}. Entre los motivos que justifican esta tendencia en nuestro caso se encuentran la existencia de una población anciana, con pluripatología y con múltiples factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por BGN (la edad, el alcohol, la DM y la inmunosupresión), características todas ellas que habría que analizar en detalle, pero presentes en gran medida en nuestros pacientes^{4,12}. Otro de los factores determinantes sería la existencia en nuestro caso de EPOC con un importante grado de obstrucción bronquial, ya que en ellos es más habitual el aislamiento de *Pseudomonas* spp. o que en algunos casos de diagnóstico de EPOC pudieran existir bronquiectasias asociadas no sospechadas en la radiografía simple¹³. Además en muchas ocasiones, estos pacientes han recibido tratamiento antibiótico previo, lo que predispone al desarrollo de infecciones por estos microorganismos y así como la aparición de múltiples resistencias antimicrobianas^{3,5,14-16}. Las tasas de resistencia entre los BGN están en aumento en general y en particular a las fluorquinolonas, esto se debe principalmente al excesivo uso que se ha realizado de estos fármacos en el medio extrahospitalario en los últimos años⁸. En nuestro estudio las tasas de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino de *Pseudomonas* spp. son claramente superiores (60%) a otros estudios similares realizados en nuestro país donde se recogen cifras que oscilan entre el 10-30%, se incluyen servicios como la Unidad de Cuidados Intensivos¹⁷⁻¹⁸. En el caso de levofloxacino no podemos extraer conclusiones ya que nuestra muestra es pequeña. Destacar además que en nuestro hospital existe una resistencia a las cefalosporinas de 4ª generación importante (un 32% de *Pseudomonas* spp. son resistentes a cefepima), al igual que a los carbapenemes (16% de resistencias a imipenem frente a <14% en estudios españoles de Sánchez-Romero et al.¹⁷ y Garrós Garay et al.¹⁸).

En el caso de *H. influenzae* es preocupante el aumento de resistencia penicilinas y a cefalosporinas de 2ª generación por mutaciones en la proteína diana (PBP), que en países como Japón supera el 40%^{3,6}. Afortunadamente en nuestro país se sigue conservando la eficacia de estos fármacos. Hay que destacar la existencia de resistencias a amoxicilina por la producción de betalactamasas en más del 25% de las cepas de nuestro país, aunque cerca del 5% también lo son sin la implicación de dichas enzimas^{3,6,8-9}. En nuestro caso la sensibilidad a estos fármacos se conserva en el 100% de los aislados. En cuanto a las fluorquinolonas las tasas de resistencia son más elevadas que en otras áreas geográficas españolas³. Este hecho concuerda con el publicado por Bastida et al. donde han observado el fracaso terapéutico con levofloxacino de NAC por

Tabla 1 Distribución de los diferentes agentes causales aislados en las muestras de esputo según los diagnósticos al alta de las infecciones respiratorias.

Diagnóstico al alta	Microorganismo en esputo	Total (%)
NAC	<i>S. pneumoniae</i>	1 (8,3)
	<i>H. influenzae</i>	3 (25)
	<i>S. aureus</i>	2 (16,7)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (16,7)
	<i>E. coli</i>	2 (16,7)
	<i>Klebsiella</i> spp.	1 (8,3)
Reagudización de la EPOC	<i>S. pneumoniae</i>	3 (8,1)
	<i>H. influenzae</i>	5 (13,5)
	<i>S. aureus</i>	5 (13,5)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	14 (37,8)
	<i>E. coli</i>	5 (13,5)
	<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2,7)
	<i>Serratia</i> spp.	1 (2,7)
	<i>M. catharralis</i>	1 (2,7)
	Otros	2 (5,4)
Infección de bronquiectasias	<i>Pseudomonas</i> spp.	9 (81,8)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (9,1)

Haemophilus spp.¹⁵.

S. aureus ha experimentado en los últimos años un cambio radical en cuanto a su patrón de resistencias, en solo 15 años ha pasado de un 5% de cepas resistentes a meticilina (SARM) hasta un 50-60% en países como Estados Unidos^{6,8}, en nuestro caso hemos hallado tasas de resistencia más esperanzadoras del 28,6%. En cuanto a la clindamicina presentamos tasas de resistencia menores a las de otros países, como vemos en el estudio SENTRY y otros²⁰⁻²¹. Además, ya ha comenzado a notificarse un aumento en los casos de resistencia a vancomicina en nuestro país, hemos pasado del 7 al 28% en tan solo 10 años⁶. Afortunadamente en nuestro estudio no se ha aislado ningún *S. aureus* causante de infecciones respiratorias resistente a vancomicina. Para las fluorquinolonas la tasa de resistencia que hemos hallado es menor a la presentada en

otros estudios españoles²¹, esto probablemente se deba a que tenemos menos casos de SARM.

La pérdida de sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos es preocupante, ya que en los últimos 20 años las tasas de resistencia a penicilina se han multiplicado por diez, además se ha producido un aumento en el número de cepas resistentes a cefalosporinas de 3ª generación^{3,16}. De hecho en nuestro estudio hemos recogido un 100% de *S. pneumoniae* con resistencia a penicilina, aunque este dato hay que interpretarlo con cautela debido al bajo número de aislamientos de neumococo de nuestra serie, el porcentaje es muy superior al encontrado por Perez Trallero et al.³.

En Europa las tasas de pérdida de susceptibilidad a las fluorquinolonas son muy variables de unos países a otros (0% en Holanda, 10% en Portugal, 13% en Croacia)⁶. Esto se expli-

Tabla 2 Distribución de los diferentes agentes causales aislados en las muestras de esputo según los diagnósticos al alta de las infecciones respiratorias.

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Pseudomonas</i> spp	<i>E. coli</i>
Penicilinas	Penicilina 4/4 (100%)	Ampicilina 0/8 (0%)	Oxacilina 2/7 (28,6%)	Piperacilina/ tazobactam 2/25 (8%)	Ampicilina 5/6 (83,3%) Amoxicilina/ ác. Clavulánico 2/6 (33,3%) Cefuroxima 1/6 (16,7%)
Cefalosporinas 2ª generación	Cefuroxima 1/4 (25%)	Cefuroxima 0/8 (0%)			Cefotaxima 1/6 (16,7%)
Cefalosporinas 3ª generación	Cefotaxima 0/5 (0%)	Cefotaxima 0/8 (0%)		Ceftazidima 5/25 (20%)	Cefotaxima 1/6 (16,7%)
Monobactámicos				Aztreonam 12/2 (48%)	Aztreonam 1/6 (16,7%)
Cefalosporinas 4ª generación				Cefepima 8/25 (32%)	Cefepima 1/6 (16,7%)
Carbapenemas				Imipenem 4/25 (16%) Meropenem 2/25 (8%)	Imipenem 0/6 (0%)
Macrólidos	Eritromicina 2/5 (40%)	Azitromicina 2/8 (25%)	Eritromicina 3/7 (42,8%)		
Lincosaminas	Clindamicina 1/5 (20%)		Clindamicina 1/7 (14,3%)		
Fluoroquinolonas	Levofloxacino 1/3 (33,3%)	Levofloxacino 2/8 (25%)	Levofloxacino 2/7 (28,6%)	Ciprofloxacino 15/25 (60%) Levofloxacino 15/25 (60%)	Ciprofloxacino 4/6 (66,7%)
Rifamicinas	Rifampicina 0/5 (0%)	Rifampicina 0/8 (0%)	Rifampicina 0/7 (0%)		
Sulfamidas		Cotrimoxazol 3/8 (37,5%)	Cotrimoxazol 0/7 (0%)		Cotrimoxazol 4/6 (66,7%)
Aminoglucósidos			Gentamicina 0/7 (0%) Tobramicina 2/7 (28,6%) Amikacina 2/7 (28,6%)	Gentamicina 11/25 (44%) Tobramicina 3/25 (12%) Amikacina 5/25 (20%)	Gentamicina 2/6 (33,3%) Tobramicina 2/6 (33,3%) Amikacina 0/6 (0%)
Oxazolidinonas	Linezolid 0/5 (0%)		Linezolid 0/7 (0%)		

ca por la excelente política antibiótica existente en Holanda, mientras que Portugal es el país europeo con un mayor número de prescripciones ambulatorias de fluorquinolonas⁶. En nuestro caso tenemos porcentajes de resistencia a este fármaco superiores a otras zonas geográficas y en consecuencia muy preocupantes, aunque si bien es cierto no podemos extraer conclusiones por el pequeño tamaño de nuestra muestra^{3,6,8,16}. Debemos tener en cuenta que las cepas de *S. pneumoniae* con mayor resistencia a fluorquinolonas suelen aparecer en pacientes ancianos, con hospitalizaciones recientes, tratados previamente con estos fármacos y que presentan EPOC, características muy habituales en nuestra población de estudio¹⁶.

Cuando diagnosticamos una infección respiratoria el agente etiológico es aún desconocido, esto nos obliga a iniciar un tratamiento empírico de amplio espectro. En nuestro estudio los antimicrobianos más empleados en el tratamiento inicial han sido levofloxacino (34%) y amoxicilina-clavulánico (28%). Los gérmenes aislados con más frecuencia han sido los BGN, principalmente *Pseudomonas* spp., y hemos observado

unas tasas de resistencia elevadas. Por tanto, debemos tener en cuenta este hecho a la hora de pautar un tratamiento empírico para obtener la máxima rentabilidad para el paciente con el menor coste sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picazo J, Pérez Cecilia E, Herreras Belled A y Grupo DIRA en Medicina Interna y Neumología. Estudio de las infecciones respiratorias en el adulto ingresado en los servicios de medicina interna y neumología. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 8:410-6.
2. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56:109-14.
3. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Re R, et al. Geographical and Ecological Analysis of Resistance, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimi-

- crobiales in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1965-72.
4. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010; 46:543-8.
 5. Rivero Román A, de la Torre Cisneros J, Jurado Jiménez R y Martínez Marcos FJ. Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Medicine* 2002; 8:3309-13.
 6. Bello Dronda S, Vilá Justribó M. ¿Seguiremos teniendo antibióticos mañana?. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:450-9.
 7. Brown J. Geography and the aetiology of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2009; 14:1068-71.
 8. Picazo J, Betriua C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:617-28.
 9. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L and Baquero F, on behalf of the ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (ESGARS). European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:349-83.
 10. Ayres J. Seasonal pattern of acute bronchitis in general practice in the United Kingdom 1976-83. *Thorax* 1986; 41:106-10.
 11. Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, Valiño López P, Vereá Hernando H. Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un hospital general. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:256-62.
 12. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, Torres A. Community-acquired pneumonia due to gram negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk factors and prognosis. *Arch Intern Med* 2002; 162:1849-58.
 13. García MA, Cataluña JJ. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasias. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(Suppl 3):11-7.
 14. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y Grupo de Estudio Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21:77-82.
 15. Bastida T, Pérez-Vázquez M, Campos J, Cortés-Lletget MC, Román F, Tubau F, et al. Therapeutic failure in a case of pneumonia due to levofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1475-8.
 16. Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:230-7.
 17. Sánchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García Martínez J, Bouza E. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second nacional study (2003). *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:222-9.
 18. Garrós Garay J, Ruiz de Gordejuela E, Martín-Saco G, Gallego L, Pérez-Escajadillo J, García-Cebrián F. Colonización-infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con bronquiectasias y EPOC. Aspectos clínicos microbiológicos y evolutivos. *Gaceta Médica de Bilbao* 2002; 99:63-8.
 19. Pardo FJ, Tirado MD, García ED, Granados J, Campos A, Moreno R. *Pseudomonas aeruginosa*: antimicrobial resistance in clinical isolates. Castellón 2004-2008. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:20-6.
 20. Fluit AC, Wielders CLC, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3727-32.
 21. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ et al y Grupo español para el estudio de estafilococos. *Staphylococcus spp.* en España: situación actual y evolución de la resistencia a los antimicrobianos (1986-2006). *Enf Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:269-77.