

María Ángeles Asencio
Rafael Carranza
María Huertas

Resistencia a antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro entre junio de 2009 y mayo de 2010

Sección de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

RESUMEN

Introducción: En las dos últimas décadas se ha producido un aumento de la incidencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes. La diseminación de estos microorganismos en el hospital supone un importante problema epidemiológico y terapéutico. El objetivo del presente trabajo es conocer los patrones de resistencia local de los microorganismos causantes de infecciones multirresistentes aislados en pacientes ingresados en nuestro hospital.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los aislamientos de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* procedentes de muestras clínicas y estudios de vigilancia epidemiológica de pacientes ingresados en el Hospital General La Mancha Centro, entre el 1 de Junio de 2009 y el 31 de Mayo de 2010.

Resultados: La tasa de aislados de *S. aureus* resistentes a oxacilina fue 50%, observándose 0% de resistencia a vancomicina. El porcentaje de resistencias a cefalosporinas de 3ª generación en *E. coli* y *K. pneumoniae* fue 17 y 19%, respectivamente; la tasa de BLEE fue 15 y 19% del total de los aislados, respectivamente y la resistencia a quinolonas resultó 41 y 28%, respectivamente. La resistencia de *P. aeruginosa* a ceftazidima e imipenem fue 30 y 40%, respectivamente. La mayoría de las cepas de *A. baumannii* estudiadas procedían de un único clon multirresistente, endémico en la UCI del hospital.

Conclusiones: Especialmente preocupantes resultaron la alta tasa de SARM, *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE y resistentes a fluoroquinolonas y *P. aeruginosa* multirresistente. Respecto a *A. baumannii*, los aislados pertenecen fundamentalmente a un clon multirresistente endémico en la UCI.

Palabras clave: Infección nosocomial, Patógenos bacterianos, Resistencias, Antimicrobianos.

Correspondencia:
María Ángeles Asencio Egea
Sección de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro
Avda. Constitución 3,
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
Tfno: 926580567
E-mail: marian_asencio@yahoo.es.

Antimicrobial resistance of the most frequently isolated microorganisms in the Hospital General La Mancha Centro between June 2009 and May 2010

ABSTRACT

Introduction: During the last two decades an increased incidence of infections caused by multiresistant bacteria has been observed. The spread of these microorganisms in the hospital is a major therapeutic and epidemiological problem. The aim of this study was to determine local resistance patterns of microorganisms causative of multiresistant infections in patients admitted to our hospital.

Methods: A retrospective study was designed, including *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical and surveillance samples of patients admitted to the Hospital General La Mancha Centro, between June 2009 and May 2010.

Results: The rate of *S. aureus* isolates resistant to oxacillin was 50%, with 0% resistance to vancomycin. The percentage of resistance to 3rd generation cephalosporins in *E. coli* and *K. pneumoniae* was 17 and 19%, respectively; the ESBL-production in enterobacterial strains was 15 and 19%, respectively, and the quinolone resistance was 41 and 28%, respectively. The resistance of *P. aeruginosa* to ceftazidime and imipenem was 30 and 40%, respectively. Most strains of *A. baumannii* studied came from a single multidrug-resistant clone, endemic in the ICU of our hospital.

Conclusions: Of particular concern is the high rate of MRSA, *E. coli* and *K. pneumoniae* ESBL producers and resistant to fluoroquinolones as well as *P. aeruginosa* multiresistant. *A. baumannii* isolates belong mainly to endemic multidrug-resistant clone from the ICU.

Keywords: Nosocomial Infections, Bacterial Pathogens, Antimicrobial Resistance.

INTRODUCCIÓN

Las organizaciones internacionales dedicadas a promover la salud de la población (Organización Mundial de la Salud - OMS, Centers for Diseases Control - CDCs, Alliance for the Prudent Use of Antibiotics - APUA, European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC), reconocen la gran importancia de promover medidas sanitarias para preservar la eficacia de los antibióticos, que constituye un problema de gran envergadura en todo el mundo debido al desarrollo creciente de resistencias bacterianas a la casi totalidad de familias de antibióticos conocidas.

En nuestro país actualmente existen bacterias habituales, tanto en el medio extrahospitalario (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*) como hospitalario (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.) que, por haber desarrollado resistencia a numerosos antibióticos, pueden resultar muy difíciles de tratar. Por otra parte, la industria farmacéutica cada vez invierte menos en el desarrollo de nuevos antibióticos, sobre todo por su baja rentabilidad frente a otros fármacos.

El 90% de la prescripción de antibióticos se realiza en las consultas de Atención Primaria (AP)¹⁻³. Dentro del hospital es en las unidades de cuidados intensivos donde se concentra la mayor densidad de consumo de antibióticos, siendo el 50% de estas prescripciones innecesarias o inapropiadas⁴, lo que incrementa la morbi-mortalidad de los pacientes, así como las resistencias microbianas, colonizaciones y superinfecciones. Desde mediados de los años 60 se crean en los hospitales Grupos de Trabajo y Comisiones multidisciplinarias de Política de Antibióticos para contribuir colectivamente a optimizar la utilización individual de los antimicrobianos.

En relación con Europa y otros países como Estados Unidos y Canadá, España muestra registros muy desfavorables de resistencia, especialmente en patógenos bacterianos de ámbito extrahospitalario. Por ejemplo, en el caso de *E. coli*, según la red oficial europea de vigilancia de la resistencia a antibióticos, European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), la resistencia a ciprofloxacino en España ha aumentado desde el 17,2% en 2001 al 29,2% en 2005, siendo una de las resistencias más elevadas de Europa⁵.

También la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y otras), causada principalmente por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se ha incrementado en casi todos los países; en España ha crecido desde el 1,6 al 7,6% en el periodo 2001-2005 (datos obtenidos de la red EARSS), lo que sin duda está relacionado con el uso abusivo de antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, en otros casos las tasas de resistencia en España se encuentran dentro de la media europea o incluso por debajo, como es el caso de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

Con frecuencia, la resistencia a antibióticos afecta a múltiples familias de los mismos (multiresistencia), lo cual disminuye las opciones terapéuticas alternativas y aumenta las posibi-

lidades de co-selección. Por ejemplo, según los datos del EARSS, en el caso de *E. coli*, la resistencia a tres o más familias de antibióticos aumentó desde el 13,8 al 23,4% entre 2001 y 2005.

Una vez adquiridas y diseminadas las resistencias, es difícil revertir el proceso, por lo que sin duda el procedimiento más eficaz para el control de las resistencias es la prevención mediante las prácticas de uso prudente y responsable de los antibióticos: utilizarlos sólo en aquellos casos en los que esté completamente justificado. Entre las posibles actuaciones cabe mencionar la vigilancia de la resistencia y el consumo, fomento del desarrollo de nuevos antimicrobianos, la reducción de la carga de la enfermedad mediante vacunación y otras medidas de prevención y la educación continuada de ciudadanos y profesionales sanitarios^{6,7}.

El objetivo de este trabajo es conocer los patrones de resistencia local de los microorganismos más relevantes causantes de infecciones multiresistentes aislados en pacientes ingresados en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de todos los aislamientos de *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, procedentes de muestras clínicas y estudios de vigilancia epidemiológica de pacientes ingresados en el Hospital General La Mancha Centro (HGMC), entre el 1 de Junio de 2009 y el 31 de Mayo de 2010. En este estudio se excluyó el servicio de Urgencias. No hemos podido diferenciar si los aislados correspondían a infecciones nosocomiales o fueron adquiridos previamente al ingreso del paciente.

La identificación y el estudio de sensibilidad de las cepas se realizó mediante el sistema automatizado VITEK-2[®] de Biomeriëux. El estudio de BLEE se realizó mediante el método de doble difusión con discos en Muller-Hinton a 37°C, siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Consideramos resistentes los aislados cuya categoría clínica era intermedio o resistente según los criterios del CLSI de 2009. Las cepas de *A. baumannii* se enviaron al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III de Madrid para estudiar la clonalidad por métodos moleculares (electroforesis en gel de campo pulsado, PGFE).

RESULTADOS

En el periodo de estudio el número de cepas aisladas en nuestro laboratorio fueron por orden de frecuencia: *E. coli* (247 aislados), *S. aureus* (159, 24 de los cuales se correspondieron con estudios de vigilancia epidemiológica, 15%), *P. aeruginosa* (145), *K. pneumoniae* (53), *A. baumannii* (41, 16 procedentes de cultivos de vigilancia epidemiológica, 39%).

En las tablas 1, 2 y 3 se resumen los datos de resistencias de las cepas estudiadas.

Entre las resistencias de *S. aureus* (tabla 1) destaca la proporción de cepas resistentes a oxacilina (50%) y porcentajes

Tabla 1 Porcentaje de resistencias entre las cepas estudiadas de *S. aureus*.

	OX ¹	E ²	CC ³	CIP ⁴	VA ⁵	CMI VA ≥ 1 mg/L	CMI VA ≥ 2 mg/L	SXT ⁶	LNZ ⁷	SYN ⁸	TGC ⁹
<i>S. aureus</i>	50	52	45	49	0	5	1	0	0	0	0

¹Oxacilina; ²Eritromicina; ³Clindamicina; ⁴Ciprofloxacino; ⁵Vancomicina; ⁶Cotrimoxazol; ⁷Linezolid; ⁸Quinupristina-Dalfopristina; ⁹Tigeciclina.

cercanos al 50% para quinolonas, lincosamidas y macrólidos. En nuestro centro se observa un 0% de cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina y un 5% con una CMI a vancomicina entre 1 y 2 mg/L.

Como se indica en la tabla 2 el porcentaje de resistencias a cefalosporinas de 3ª generación en *E. coli* es del 17% y del 19% en *K. pneumoniae*. Entre estas enterobacterias el porcentaje de portadoras de BLEE fue de 15 y 19 % del total de los aislados respectivamente. Igualmente la tasa de resistencia a quinolonas resultó de 41 y 28%, respectivamente. Aunque la resistencia a carbapenémicos es un problema emergente en algunos países europeos, en nuestro hospital se detecta un 0% de cepas resistentes.

Como se muestra en la tabla 3, la resistencia de *P. aeruginosa* a ceftazidima fue del 30% mientras que el porcentaje de cepas resistentes a carbapenémicos fue del 40 % a imipenem y del 36 % a meropenem.

La mayoría de las cepas de *A. baumannii* estudiadas procedía de un único clon multirresistente (según los datos obtenidos tras la PGFE), endémico en la UCI de nuestro hospital. En nuestro centro este clon es únicamente sensible a aminoglucósidos, colistina y ampicilina-sulbactam (tabla 3).

DISCUSIÓN

En las dos últimas décadas ha venido produciéndose un aumento progresivo de la incidencia de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes. La aparición y diseminación de estos microorganismos en el ámbito hospitalario supone un importante problema epidemiológico y terapéutico. Se han diseñado distintas estrategias encaminadas a la detección y al control de las resistencias a los antimicrobianos, entre las que destacan la vigilancia epidemiológica y microbiológica de los aislados bacterianos nosocomiales. Para ello resulta imprescindible disponer periódicamente de los datos de sensibilidad a los antibióticos habitualmente utilizados en cada centro hospitalario, de modo que podamos establecer unos patrones locales de resistencia que ayuden a orientar el tratamiento antibiótico empírico.

El presente trabajo pretende dar a conocer los patrones actuales de resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos que son más prevalentes en nuestro hospital. Debemos aclarar que en la mayoría de trabajos publicados pertenecientes a estudios multicéntricos amplios e incluso internacionales

únicamente se incluyen cepas bacterianas causantes de infecciones invasivas, por lo que existe un sesgo al compararlos con nuestros datos.

Staphylococcus aureus

S. aureus resistente a meticilina es la causa más importante de infección bacteriana resistente relacionada con los cuidados sanitarios en todo el mundo. Los datos de nuestro centro hospitalario en el periodo estudiado ofrecen una resistencia a meticilina del 50% del total de aislados. Si recurrimos al estudio EARSS del año 2009, que incluye aislados de *S. aureus* causantes de infecciones invasivas, la media en los 28 países participantes fue del 19,4% de SARM. Para España se elevó al 25,9% y los países con las tasas más altas fueron Malta y Portugal que pasaron del 50%. En general se halló una tendencia a la estabilización de las resistencias desde el año 2006 al 2009 e incluso descensos significativos en 8 países⁹. En España el estudio de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (VIRA) viene realizándose en los últimos años y aporta también valiosos datos sobre este tema en nuestro país. El último, publicado en 2008 y realizado entre 39 hospitales españoles, recopiló aislados de *S. aureus* causantes de bacteriemias producidas durante un periodo de 3 meses, de los que el 38,6% fueron resistentes a meticilina⁹. Nuestra cifra resulta realmente elevada al compararla con los datos anteriores, aunque es cierto que se han considerado también las muestras procedentes de cultivos de vigilancia epidemiológica. En cuanto a las resistencias a glucopéptidos, en nuestro hospital y durante el periodo analizado, no tenemos ninguna cepa resistente ni con sensibilidad intermedia. Únicamente hubo un 5 % de cepas con CMI entre 1 y 2 mg/L (las tarjetas de sensibilidad de Vitek2[®] no tienen diluciones intermedias) y un 1% con una CMI de 2 mg/L (un solo aislamiento), muy alejado del 10% que como mínimo debe tener un centro sanitario para que se recomiende iniciar el tratamiento empírico con daptomicina o linezolid en infecciones invasivas con sospecha de SARM¹⁰.

Para finalizar no existieron aislados de *S. aureus* resistentes a rifampicina, quinupristina-dalfopristina, cotrimoxazol, linezolid ni tigeciclina.

Escherichia coli

La aparición de resistencias en las enterobacterias a fluoroquinolonas y especialmente a cefalosporinas de amplio es-

	AMC ¹	CXM ²	CTX ³	CIP ⁴	GM ⁵	SXT ⁶	FOS ⁷	IPM ⁸
<i>E. coli</i>	34	29	17	41	15	41	2	0
<i>K. pneumoniae</i>	21	30	19	28	2	21	11	0

¹Amoxicilina-clavulánico; ²Cefuroxima; ³Cefotaxima; ⁴Ciprofloxacino;

⁵Gentamicina; ⁶Cotrimoxazol; ⁷Fosfomicina; ⁸Imipenem.

pectro constituye hoy día un problema de salud pública mundial. *E. coli* y *K. pneumoniae* portadoras de BLEE causan infecciones de difícil tratamiento, tanto en los hospitales como en atención primaria. En el HGMC de los 247 aislados de *E. coli* durante el periodo estudiado, 17 % fueron resistentes a cefalosporinas de 3ª generación (C3G) y el 15% del total de las cepas eran productoras de BLEE. En el citado EARSS de 2009 la media de *E. coli* resistente a C3G era del 7,3% para las naciones participantes y más del 85% de estas cepas producían BLEE. En nuestro país las cifras ascendieron al 11,3% y, como en muchos de los participantes, se observó un aumento significativo en los últimos 4 años. Si nos referimos al proyecto BLEE del Grupo de Enfermedades Infecciosas Hospitalarias (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), realizado en 2006 con la participación de 44 hospitales españoles, se recogieron datos prospectivamente durante 2 meses de los aislados de *E. coli*, resultando que el 4,04% eran productores de BLEE¹¹. El 15% de BLEE detectadas en nuestro centro está muy por encima de este valor, si bien sería necesario llevar a cabo estudios que evaluaran el uso de antimicrobianos en nuestro hospital para poder relacionarlo con la aparición de resistencias.

Respecto a las resistencias a fluorquinolonas, el 41% de nuestras cepas lo fueron, mientras que en el EARSS la media de naciones ofreció un porcentaje del 19,7% con un ascenso en la tendencia en los últimos años. La cifra española en este caso fue del 31,5%.

En cuanto a las resistencias a aminoglucósidos, el HGMC tuvo un total de *E. coli* resistente a gentamicina del 15%. En el EARSS las cifras fueron del 7,8% y en España del 13%, lo que supuso también una tendencia al alza respecto a años anteriores.

Klebsiella pneumoniae

El número total de cepas aisladas en el HGMC fue sensiblemente menor que en el caso anterior (53); el 19% eran resistentes a C3G y el 19% del total producían BLEE. Los datos obtenidos del EARSS cifraban las resistencias para C3G en el 27,5%, con una tendencia media a subir en toda Europa, y en el 11,1% para España. En el ya citado proyecto BLEE del GEIH, el 5,04% de las *K. pneumoniae* incluidas eran productoras de BLEE. También esta vez nuestras cifras superan las publicadas en los estudios multicéntricos realizados en España, a pesar de

que no hubo agrupación espacio-temporal de los aislados que pudiera sugerir la aparición de un brote.

Las resistencias a fluoroquinolonas en nuestro centro para este microorganismo eran del 28%, muy similares a las del EARSS (28,2%) y superiores a las de nuestro país (15,8%).

Refiriéndonos a los aminoglucósidos, el 2% de nuestros aislados fueron resistentes a gentamicina, sensiblemente por debajo del estudio EARSS con una media del 23,3% de resistencia, que para España era del 9,2%.

Finalmente, no hubo ninguna cepa de *K. pneumoniae* con resistencia a carbapenemas en el HGMC, mientras que las cifras del EARSS rendían una media del 6,9% con grandes diferencias según las distintas naciones (desde España con el 0% a Grecia con el 43,5%).

Pseudomonas aeruginosa

La resistencia a C3G activas frente a *Pseudomonas spp.*, de las que consideraremos a ceftazidima como patrón, fue del 30% en nuestro hospital. En el EARSS el 14,7% de las cepas fueron resistentes, con tendencia a una estabilización respecto a estudios anteriores. Para España la cifra en este multicéntrico era del 7,7%. Otro trabajo, el denominado Programa SENTRY que viene realizándose desde el año 1997 en distintos países de todo el mundo, publicó resistencias combinadas a ceftazidima, gentamicina, piperacilina e imipenem del 9,3% en Europa y muy inferiores en Norteamérica (2,1%)¹².

En cuanto a piperacilina-tazobactam, otro betalactámico de uso habitual para tratar infecciones frente a *Pseudomonas*, las resistencias en el HGMC se elevaron al 25%, muy superior a las europeas según el EARSS que resultaron del 16,2%, siendo las españolas del 8,2%.

Las cepas con resistencia a fluoroquinolonas en nuestro centro fueron el 40%, también muy superior a las del EARSS que eran del 22,8% con gran variabilidad según los países participantes, como España que fue del 25%.

Si consideramos la tasa de aislados resistentes a gentamicina, nuestros valores están muy cercanos a los del EARSS: 16% en nuestro hospital, 17,4% de media en Europa y 19,2% en España, donde la tendencia se encuentra aumentada de forma significativa.

La resistencia de *P. aeruginosa* a los carbapenémicos resultó del 38% en el HGMC, difiriendo sustancialmente de la observada en el estudio EARSS que fue del 18,9% y del 16,1% en España.

Tanto en el caso de betalactámicos antipseudomónicos, incluidos carbapenémicos, como fluoroquinolonas nuestras tasas de resistencia locales son particularmente elevadas, prácticamente duplicando los valores de los trabajos anteriormente citados. Probablemente estas cifras de resistencia estén relacionadas con la presión antibiótica en determinados servicios del hospital, aunque serían necesarios estudios de consumo de antibióticos para poder demostrarlo.

Tabla 3 Porcentaje de resistencias en bacilos gramnegativos no fermentadores.

	CAZ ¹	FEP ²	TZP ³	ATM ⁴	CIP ⁵	IPM ⁶	MEM ⁷	GM ⁸	NN ⁹	AN ¹⁰	CL ¹¹	SAM ¹²
<i>P. aeruginosa</i>	30	24	25	59	40	40	36	16	10	2	5	100
<i>A. baumannii</i>	88	85	86	100	90	83	80	12	2	2	0	0

¹Ceftazidima; ²Cefepima; ³Piperacilina-tazobactam; ⁴Aztreonam; ⁵Ciprofloxacino; ⁶Imipenem; ⁷Meropenem; ⁸Gentamicina; ⁹Tobramicina; ¹⁰Amikacina; ¹¹Colistina; ¹²Ampicilina-sulbactam.

Acinetobacter baumannii

Este microorganismo es considerado como un patógeno fundamentalmente nosocomial con carácter epidémico en todo el mundo. Se han descrito numerosos brotes, habitualmente por bacterias multirresistentes que afectan especialmente a los pacientes con la respuesta inmune alterada. En un estudio de la Sociedad Británica de Antimicrobianos y Quimioterapia sobre bacteriemias, en el año 2005, más del 30% de los aislados de *A. baumannii* fueron resistentes a piperacilina-tazobactam y gentamicina¹³. Sin embargo, en un trabajo realizado en Grecia más del 94% de las cepas de esta especie bacteriana eran resistentes a ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem y amikacina¹⁴. Refiriéndonos a datos españoles del estudio EPINE de los últimos años, las resistencias a carbapenemas en UCI superaban el 30% en estos patógenos¹⁵. Las cifras de nuestro hospital referidas al citado intervalo de tiempo analizado eran del 88% de resistencias a ceftazidima, 86% a piperacilina-tazobactam, 83% a imipenem y 12% a gentamicina, perteneciendo fundamentalmente a aislados de un clon epidémico en la UCI. El número de aislados y la resistencia global de este patógeno pueden estar sobreestimados pues un alto porcentaje de las cepas procedían de cultivos de vigilancia epidemiológica, pertenecientes al mismo clon multirresistente endémico en la UCI.

El conocimiento de los patrones locales de resistencia de los microorganismos más prevalentes en cada hospital resulta imprescindible como parte de las estrategias de vigilancia y control de la infección nosocomial. Así mismo, es importante la difusión periódica de estos informes de resistencia para disponer de datos evolutivos que permitan evaluar los posibles cambios y aplicar medidas de política antimicrobiana adecuadas a la nueva situación.

España es uno de los países europeos con cifras elevadas de resistencias a los antimicrobianos y los datos de nuestro hospital resultan incluso peores, acercándose a los de naciones como Grecia, Portugal, Hungría y Bulgaria. Especialmente preocupantes resultan la alta tasa de SARM, *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE y resistentes a fluoroquinolonas y *P. aeruginosa* multirresistente, incluyendo las carbapenemas. Con referencia a *A. baumannii*, los aislados pertenecen en su gran mayoría a un clon endémico multirresistente en la UCI de nuestro hospital, que sobreestima los datos globales de resistencia de este microorganismo en nuestro centro.

Por último consideramos que, pese a tratarse de un estudio descriptivo de la situación de las resistencias de las bacterias más habituales causantes de infecciones en el HGMC

en un periodo temporal determinado, sería muy conveniente realizar nuevos trabajos, implicando a distintos especialistas, relacionados con la necesidad de la vigilancia y control de las infecciones nosocomiales en un intento de reducir las elevadas tasas referidas, que podrían suponer un importante problema epidemiológico y terapéutico para nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer? Med Clin (Barc) 1995; 106:267-79.
- Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. Bulletin of the World Health Organization 2002; 80:126-33.
- Palop V, Melchor A. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. Aten Primaria 2003; 32:42-7.
- Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28:28-31.
- Página web del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (accessed 9 July 2012)
- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? Med Clin 2002; 119:656-8.
- Perz JF, Craig AS, Coffey C, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S et al. Changes in Antibiotic Prescribing for Children After a Communitywide Campaign. JAMA 2002; 287:3103-9.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2010.
- Picazo JJ, Betriu 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.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos. En: Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2010. 20ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 363-4.
- Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27:503-10.

12. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2005). *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:121-34.
13. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Resistance Surveillance website: Bacteraemia. BSAC; 2006. <http://www.bsacsurv.org/> (accessed 30 January 2007)
14. Souli MKontopidou FV, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3166-9.
15. Asencio A, Cantón R, Vaqué J, Calbo-Torrecillas F, Herruzo R, Arribas JL et al. Prevalence of infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain (1999-2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26:199-204.