

# Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA

Juan J. Picazo, Carmen Betriu, Iciar Rodríguez-Avial, Enrique Azahares, Blas Ali Sánchez y Grupo VIRA<sup>a</sup>

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

<sup>a</sup>Grupo VIRA: Hospital General Universitario de Alicante (Alicante), Hospital Infanta Cristina (Badajoz), Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Barcelona), Hospital de Basurto (Bilbao), Complejo Hospitalario de Cáceres (Cáceres), Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz), Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas del Narcea), Complejo Hospitalario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva de la Serena (Don Benito), Hospital General Universitario de Elche (Elche), Hospital Universitario de Getafe (Getafe), Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves (Granada), Hospital General y Universitario de Guadalajara (Guadalajara), Hospital Severo Ochoa (Leganés), Hospital 12 de Octubre (Madrid), Hospital Santa Cristina (Madrid), Hospital Universitario La Paz (Madrid), Hospital Clínico San Carlos (Madrid), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), Complejo Hospitalario Móstoles-Alcorcón (Móstoles), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital General Universitario J. M. Morales Meseguer (Murcia), Hospital Son Dureta (Palma De Mallorca), Hospital Insular de Gran Canaria (Las Palmas De Gran Canaria), Hospital General de las Palmas de Gran Canaria (Dr. Negrin) (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital de Navarra (Pamplona/Iruña), Hospital Clínico (Salamanca), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela), Hospital General (Segovia), Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Complejo Hospitalario Virgen Macarena (Sevilla), Complejo Hospitalario Nuestra Señora de Valme (Sevilla), Instituto Valenciano de Oncología (Valencia), Hospital Clínico Universitario (Valencia), Hospital Universitario La Fe (Valencia), Hospital Universitario de Valladolid (Valladolid), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

**INTRODUCCIÓN.** El objetivo de este estudio multicéntrico ha sido conocer la situación actual en España de los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los agentes infecciosos más frecuentes, y cuya resistencia a los antibióticos se ha incrementado en los últimos años.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se han estudiado 1.475 cepas procedentes de 38 hospitales y correspondientes a aislamientos efectuados en octubre de 2001 distribuidos de la siguiente forma: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (294), estafilococos coagulasa negativos (ECN) clínicamente significativos (149), *Enterococcus faecium* (96) y *Enterococcus faecalis* (1) resistentes a ampicilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (204), *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina (100), *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino (361), *Pseudomonas aeruginosa* (160), y *Acinetobacter baumannii* (110). Mediante un método de microdilución en caldo se estudió la sensibilidad a diferentes antibióticos. También se llevó a cabo una encuesta epidemiológica en los hospitales participantes sobre la incidencia de estos microorganismos multirresistentes.

**RESULTADOS.** La incidencia global de aislamientos de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino y de SARM fue del 24% en ambos casos. Los neumococos presentaron resistencia a múltiples antibióticos. Telitromicina mostró excelente actividad frente a todos los neumococos, incluyendo los resistentes a macrólidos. Todos los estafilococos fueron sensibles a linezolid y quinupristina-dalfopristina.

Solamente el 50% de las cepas de *A. baumannii* fueron sensibles a imipenem.

**CONCLUSIÓN.** Los resultados presentados ponen de manifiesto la multirresistencia creciente entre microorganismos como SARM, ECN, enterococos resistentes a ampicilina y neumococos resistentes a penicilina, lo cual representa un problema terapéutico importante y, por otra parte, subrayan la necesidad de efectuar estudios de vigilancia.

**Palabras clave:** Antimicrobianos. Resistencias. Vigilancia.

Surveillance for antimicrobial resistance: VIRA Study

**INTRODUCTION.** Resistance to antimicrobial drugs has increased in recent years. The aim of this multicenter study was to determine the current situation in Spain regarding the resistance patterns of the most common infectious agents to antimicrobial drugs.

**MATERIAL AND METHODS.** A total 1,475 strains isolated in 38 hospitals in October 2001 were studied. These included 294 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 149 clinically significant coagulase-negative staphylococci (CNS), 96 *Enterococcus faecium*, 1 ampicillin-resistant *Enterococcus faecalis*, 204 penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, 100 ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, 361 ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*, 160 *Pseudomonas aeruginosa*, and 110 *Acinetobacter baumannii*. Sensitivity to various antibiotics was studied by a broth microdilution method.

Additionally, an epidemiologic survey was conducted in the participating hospitals to determine the incidence of these multi-drug resistant microorganisms.

**RESULTS.** Overall incidence of ciprofloxacin-resistant *E. coli* and MRSA strains was 24% in both cases. The

Correspondencia: Dr. J. J. Picazo.  
Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos.  
Pl. Cristo Rey s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: jpicazo@microb.net

Manuscrito recibido el 26-04-2002; aceptado el 27-06-2002.

pneumococci were resistant to several antibiotics. Telithromycin showed excellent activity against all the pneumococci, including those resistant to macrolides. Most MRSA isolates were resistant to quinolones and macrolides. All the staphylococci were susceptible to linezolid and quinupristin-dalfopristin. Only 50% of *A. baumannii* strains were susceptible to imipenem. CONCLUSION. The results of this study evidence increasing multi-drug resistance among various microorganisms, such as MRSA, CNS, ampicillin-resistant enterococci, and penicillin-resistant pneumococci, and underline the need for surveillance programs to gain information on this significant therapeutic problem.

**Key words:** Antimicrobials. Resistance. Surveillance.

## Introducción

La distribución de los agentes causales de las infecciones hospitalarias, así como los patrones de sensibilidad de algunos microorganismos a los antimicrobianos, han experimentado cambios importantes a lo largo de las últimas 2 décadas. Diversos estudios de seguimiento, publicados tanto en España como en otros países<sup>1-5</sup>, han puesto de manifiesto el incremento de resistencias de los agentes etiológicos más prevalentes a un gran número de antimicrobianos. Uno de los principales factores responsables de la emergencia y diseminación de bacterias multirresistentes es la utilización indiscriminada de los antibióticos, otros factores que también han contribuido a este fenómeno son el incremento de la población inmunodeprimida, los tratamientos con antibióticos de amplio espectro y la hospitalización prolongada.

El incremento de la resistencia a los antimicrobianos es uno de los motivos que nos ha impulsado a llevar a cabo este proyecto denominado estudio Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (VIRA) y que consiste fundamentalmente en realizar de forma periódica estudios de seguimiento de la resistencia a antibióticos. El objetivo de este estudio ha sido conocer la situación actual en España de los patrones de resistencia a los

antimicrobianos de aquellos microorganismos que constituyen en la actualidad una causa importante de infección, y en los que se ha registrado un incremento de resistencias de una forma más acusada a lo largo de los últimos años. Por otra parte, se pretende realizar un seguimiento periódico de estas resistencias, en el mes de octubre de años sucesivos, con el fin de conocer las tendencias y que sirva de ayuda tanto para la selección del tratamiento antibiótico más adecuado, como para la decisión de las medidas más apropiadas dirigidas a evitar la aparición y diseminación de estas resistencias.

## Material y métodos

En este estudio han participado 38 hospitales con una distribución geográfica nacional (tabla 1). El estudio general epidemiológico se llevó a cabo a través de una encuesta en la que los diferentes centros colaboradores proporcionaron información, correspondiente al mes de octubre, acerca del número obtenido en sus respectivos laboratorios de los aislamientos siguientes: *Streptococcus pneumoniae* sensibles y resistentes a penicilina, *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina, enterococos (*Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*) sensibles y resistentes a ampicilina, *Haemophilus influenzae* sensibles y resistentes a ampicilina, y *Escherichia coli* sensibles y resistentes a ciprofloxacino.

Por otra parte, cada uno de los centros participantes envió al laboratorio coordinador del estudio (Servicio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid) un máximo de 55 aislamientos distribuidos de la siguiente forma: *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) (10), estafilococos coagulasa negativos (ECN) procedentes de hemocultivos clínicamente significativos (5), *E. faecium* y *E. faecalis* resistentes a la ampicilina (5), *S. pneumoniae* con resistencia intermedia y alta a la penicilina (10), *H. influenzae* resistente a la ampicilina (5), *E. coli* resistente a ciprofloxacino (10), *Pseudomonas aeruginosa* (5) y *Acinetobacter baumannii* (5). Las cepas correspondían a aislamientos consecutivos realizados a lo largo del mes de octubre de 2001 y sólo se envió una por paciente para evitar duplicidad. Todos los aislamientos se identificaron en los laboratorios participantes según el método utilizado habitualmente.

En el laboratorio coordinador se confirmó la identificación de las cepas remitidas mediante los siguientes sistemas comercializados: Slidex-Staph, Slidex-pneumo, ID 32 STAPH, RAPID ID 32 STREP, API NH, e ID 32 GN (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Además, se realizó la prueba de la producción de betalactamasas mediante los discos de nitrocefina (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EE.UU.) a todos los aislamientos de *H. influenzae* y de enterococos.

Los estudios de sensibilidad a los antimicrobianos se llevaron a cabo en el laboratorio coordinador mediante un método de microdilución en caldo según las normas descritas por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>6</sup>. Se utilizó un sistema comercializado (Sensititre; Trek Diagnostic Systems Ltd., East Grinstead, Reino Unido), excepto para la telitromicina que se preparó manualmente en el laboratorio. Se incluyeron las siguientes cepas control: *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 43300, *S. aureus* ATCC 700698, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *S. pneumoniae* 51916, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. faecalis* ATCC 51299, *H. influenzae* ATCC 49247, *H. influenzae* ATCC 49766, *E. coli* ATCC 35218, *E. coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, y *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Los antimicrobianos incluidos en el estudio se seleccionaron según el microorganismo a estudiar, siendo los que vienen indicados en las tablas 2 y 3. El criterio interpretativo para cada uno de los antibióticos es el publicado en las normas del NCCLS<sup>7</sup>. La incubación se realizó a 35 °C en atmósfera ambiental y la lectura de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se efectuó a las 20 h de incubación, exceptuando las de vancomicina para estafilococos y enterococos y oxacilina para los estafilococos (24 h), así como también las de

TABLA 1. Distribución geográfica de los hospitales participantes en el estudio

Comunidad autónoma	Nº de hospitales
Andalucía	6
Aragón	1
Asturias	1
Baleares	1
Canarias	2
Castilla-La Mancha	1
Castilla-León	3
Cataluña	2
Extremadura	3
Galicia	1
Madrid	8
Murcia	2
Navarra	1
País Vasco	1
Valencia	5

TABLA 2. Sensibilidad a antimicrobianos de los microorganismos grampositivos estudiados

Microorganismo y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Porcentaje de aislamientos		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i> intermedio a penicilina (82 aislamientos)</b>						
Penicilina	0,12-1	1	1	0,0	100	0,0
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-4	≤ 0,5	2	95,1	4,9	0,0
Cefuroxima	≤ 0,5-8	2	4	30,5	30,5	39,0
Cefotaxima	≤ 0,06-> 4	0,5	1	85,4	14,6	0,0
Cefepima	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	1	69,5	24,4	6,1
Ciprofloxacino	≤ 0,5-> 4	1	1	-	-	-
Moxifloxacino	≤ 0,25-> 1	≤ 0,25	≤ 0,25	98,8	-	1,2
Levofloxacino	≤ 0,5-> 4	≤ 0,5	1	96,3	2,4	1,2
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	32	> 32	31,7	2,4	65,9
Azitromicina	≤ 0,5-> 4	> 4	> 4	31,7	4,9	63,4
Josamicina	≤ 0,5-> 2	1	> 2	-	-	-
Telitromicina	≤ 0,008-0,12	≤ 0,008	0,016	-	-	-
Clindamicina	≤ 0,2-> 0,5	≤ 0,25	> 0,5	51,2	1,2	47,6
Tetraciclina	≤ 2-> 4	> 4	> 4	35,4	-	64,6
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	75,6	-	24,4
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	28,0	10,9	61,1
Quinupristina-dalfopristina	≤ 1-> 4	≤ 1	≤ 1	98,8	-	1,2
Vancomicina	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	0,5	100,0	0,0	0,0
Rifampicina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100	0,0	0,0
<b><i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (122 aislamientos)</b>						
Penicilina	2-8	2	4	0,0	0,0	100,0
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-> 8	2	8	70,5	4,1	25,4
Cefuroxima	≤ 0,5-> 8	4	8	0,8	8,2	91,0
Cefotaxima	≤ 0,06-> 4	1	1	32,8	57,4	9,8
Cefepima	≤ 0,5-> 2	1	2	18,9	59,0	22,1
Ciprofloxacino	≤ 0,5-> 4	1	2	-	-	-
Moxifloxacino	≤ 0,25-> 1	≤ 0,25	≤ 0,5	96,7	-	3,3
Levofloxacino	≤ 0,5-> 4	≤ 0,5	1	95,1	1,6	3,3
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	> 32	> 32	34,4	-	65,6
Azitromicina	≤ 0,5-> 4	> 4	> 4	35,2	2,5	62,3
Josamicina	≤ 0,5-> 2	2	> 2	-	-	-
Telitromicina	≤ 0,008-0,12	≤ 0,008	0,016	-	-	-
Clindamicina	≤ 0,2-> 0,5	> 0,5	> 0,5	45,1	-	54,9
Tetraciclina	≤ 2-> 4	> 4	> 4	37,7	1,6	60,7
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	4	> 8	50,8	-	49,2
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	4,1	6,6	89,3
Quinupristina-dalfopristina	≤ 1-> 4	≤ 1	≤ 1	98,4	-	1,6
Vancomicina	≤ 0,25-0,5	≤ 0,5	0,5	100,0	0,0	0,0
Rifampicina	≤ 1-> 4	≤ 1	≤ 1	99,2	-	0,8
<b><i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (294 aislamientos)</b>						
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	2,4	1,0	96,6
Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	65,6	1,4	33,0
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	18,0	2,0	80,0
Clindamicina	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	38,4	2,0	59,6
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	≤ 4	93,9	1,0	5,1
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	8	16	77,6	13,9	8,5
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	95,6	0,7	3,7
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	95,6	-	4,4
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-1	≤ 0,25	0,5	100,0	0,0	0,0
Vancomicina	≤ 0,5-2	2	2	100,0	0,0	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-4	1	2	100,0	0,0	0,0
Linezolid	≤ 0,25-2	2	2	100,0	-	-
<b>Estafilococos coagulasa-negativos (149 aislamientos)*</b>						
Penicilina	≤ 0,03-> 8	4	> 8	7,4	-	92,6
Oxacilina	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	22,1	-	77,9
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	40,9	3,4	55,7
Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	62,4	12,8	24,8
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	28,2	3,3	68,5
Clindamicina	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	57,7	2,7	39,6
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	83,2	0,0	16,8
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	≤ 8	> 16	85,2	2	12,8
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	94,6	0,7	4,7
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 1-> 4	≤ 1	> 4	56,4	-	43,7
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-1	≤ 0,25	0,5	100,0	0,0	0,0
Vancomicina	≤ 0,5-4	1	1	100,0	0,0	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-16	1	4	97,4	2,6	0,0
Linezolid	≤ 0,25-2	1	1	100,0	-	-
<b><i>Enterococcus faecium</i> resistente a ampicilina (96 aislamientos)</b>						
Ciprofloxacino	1-> 2	> 2	> 2	1,0	11,5	87,5
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	6,3	4,1	89,6
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	60,4	1,0	38,6
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-> 4	2	4	43,7	27,1	29,2
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	≤ 8	≤ 8	89,6	7,3	3,1
Rifampicina	≤ 1-> 2	> 2	> 2	34,4	14,6	51,0
Vancomicina	≤ 0,5-2	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	0,0	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-1	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	0,0	0,0
Linezolid	1-2	1	1	100,0	0,0	0,0
Gentamicina**				82,3	-	17,7
Streptomicina**				40,6	-	59,4

\**S. epidermidis* (n = 94); *S. hominis* (n = 17); *S. haemolyticus* (n = 16); *S. saprophyticus* (n = 5); *S. chromogenes* (n = 5); *S. warneri* (n = 4); *S. simulans* (n = 3); *S. xyloso* (n = 2); *S. lugdunensis* (n = 1); *S. capitis* (n = 1), y *S. cohnii* (n = 1). \*\*Resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos. CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibles; I: sensibilidad intermedia; R: resistentes.

TABLA 3. Sensibilidad a antimicrobianos de los bacilos gramnegativos estudiados

Microorganismo y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Porcentaje de aislamientos		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<b><i>Haemophilus influenzae</i> resistente a ampicilina (100 aislamientos)</b>						
Penicilina	1-8	> 8	> 8	-	-	-
Ampicilina	2-> 16	> 16	> 16	0,0	7,0	93,0
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-8	1	2	98,0	-	2,0
Cefuroxima	≤ 0,5-8	1	4	97,0	3,0	0,0
Cefotaxima	≤ 0,06-2	≤ 0,06	≤ 0,06	100,0	-	-
Cefepima	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	-	-
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	4	> 8	-	-	-
Azitromicina	≤ 0,5-> 4	1	2	99,0	-	-
Telitromicina	≤ 0,12-8	2	4	-	-	-
Ciprofloxacino	≤ 0,5-1	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	-	-
Moxifloxacino	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	≤ 0,25	100,0	-	-
Levofloxacino	≤ 0,5-1	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	-	-
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	≤ 2	4	88,0	3,0	9,0
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	64,0	0,0	36,0
Tetraciclina	≤ 2-> 4	≤ 2	> 4	80,0	4,0	16,0
Rifampicina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100,0	0,0	0,0
<b><i>Escherichia coli</i> resistente a ciprofloxacino (361 aislamientos)</b>						
Ampicilina	≤ 1-> 16	> 16	> 16	15,8	1,4	82,8
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 4-> 16	8	> 16	69,5	13,0	17,5
Piperacilina	≤ 16-> 64	32	> 64	43,8	31,3	24,9
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	≤ 8	16	92,8	2,3	5,0
Cefazolina	≤ 8-> 16	≤ 8	> 16	74,8	6,9	18,3
Cefuroxima	≤ 4-> 16	≤ 4	> 16	75,3	8,6	16,1
Cefotaxima	≤ 0,5-> 32	≤ 0,5	4	98,4	0,8	0,8
Ceftazidima	≤ 0,25-> 16	≤ 0,25	2	98,1	0,8	1,1
Cefepima	≤ 1-16	≤ 1	2	99,7	0,3	0,0
Aztreonam	≤ 4-> 8	≤ 4	≤ 4	98,6	0,3	1,1
Imipenem	≤ 0,25-4	≤ 0,25	≤ 0,25	100,0	0,0	0,0
Meropenem	≤ 0,5-4	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	0,0	0,0
Gentamicina	≤ 1-> 8	≤ 1	> 8	62,6	4,4	33,2
Amikacina	≤ 4-> 32	≤ 4	≤ 4	99,4	0,3	0,3
Tobramicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	69,8	15,8	14,4
Ciprofloxacino	2-> 2	> 2	> 2	0	1,4	98,6
Levofloxacino	2-> 2	> 2	> 2	3,0	-	97,0
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	16	> 16	45,4	7,5	47,1
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	25,8	-	74,2
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> (160 aislamientos)</b>						
Ticarcilina	≤ 16-> 64	32	> 64	78,1	-	21,9
Piperacilina	≤ 16-> 64	≤ 16	> 64	82,5	-	17,5
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	≤ 8	64	90	-	10
Aztreonam	≤ 4-> 16	≤ 4	> 16	63,8	20,6	15,6
Ceftazidima	≤ 0,5-> 16	2	> 16	76,3	10,0	13,8
Cefepima	≤ 1-> 16	4	16	83,8	10,0	6,2
Imipenem	≤ 0,25-> 8	2	> 8	77,5	3,8	18,8
Meropenem	≤ 0,5-> 8	≤ 0,5	4	91,9	3,8	4,4
Amikacina	≤ 4-> 32	≤ 4	8	98,8	0,6	0,6
Tobramicina	≤ 2-> 8	≤ 2	8	85,0	6,3	8,8
Gentamicina	< 1-> 8	2	> 8	77,5	10,6	11,9
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	> 2	73,8	5,0	21,3
Norfloxacino	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	68,8	6,9	24,4
Levofloxacino	≤ 0,25-> 2	0,5	> 2	73,8	-	26,3
<b><i>Acinetobacter baumannii</i> (110 aislamientos)</b>						
Ampicilina-sulbactam	≤ 8-> 16	16	> 16	37,2	35,5	27,3
Cefotaxima	8-> 32	> 32	> 32	8,1	25,5	66,4
Ceftazidima	4-> 16	16	> 16	33,6	16,4	50,0
Cefepima	2-> 16	16	> 16	19,1	30,9	50,0
Ticarcilina	≤ 16-> 64	> 64	> 64	11,8	11,8	75,4
Piperacilina	≤ 16-> 64	> 64	> 64	10,9	8,2	80,0
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	> 64	> 64	17,3	3,6	79,1
Imipenem	≤ 0,25-> 8	8	> 8	50,0	23,6	26,4
Meropenem	0,5-> 8	4	> 8	46,4	21,8	31,8
Gentamicina	≤ 1-> 8	> 8	> 8	13,6	5,4	81,0
Tobramicina	≤ 2-> 8	> 8	> 8	27,2	10,0	61,8
Amikacina	≤ 4-> 32	32	> 32	40,0	37,4	43,6
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	16,4	0,0	83,6
Levofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	16,4	-	83,6
Sulfametoxazol-trimetoprim	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	19,1	-	80,9
Tetraciclina	≤ 4-> 16	> 16	> 16	29,1	0,9	70,0

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibles; I: sensibilidad intermedia; R: resistentes.

resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos en los enterococos (24-48 h).

En el laboratorio coordinador se llevo a cabo la determinación de los fenotipos de resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos mediante la técnica descrita por Seppälä et al<sup>8</sup>. En las cepas de *E. coli* que mostraron unos valores de CIM  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  para cefotaxima, ceftazidima o aztreonam, se determinó la producción de betalactamasas plasmidicas de espectro extendido (BLEE), mediante la técnica de doble difusión con discos<sup>9</sup>. Se utilizaron discos con carga de 30  $\mu\text{g}$  de cefotaxima, ceftazidima, aztreonam y cefpodoxima dispuestos alrededor de un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10  $\mu\text{g}$ ), a una distancia de 30 mm. Se consideraron positivos los casos en los que se observó una ampliación del halo de inhibición en alguno de los 4 betalactámicos ensayados.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa informático Epi Info 2000 (versión 1.1) (CDC, Atlanta, GA, EE.UU.).

## Resultados

Según los datos correspondientes al estudio de vigilancia epidemiológica proporcionados por los 38 hospitales participantes, la incidencia global, a lo largo del mes de octubre, de los microorganismos evaluados ha sido la siguiente: *S. pneumoniae* con resistencia intermedia y alta a penicilina (34,2%), *S. aureus* resistente a meticilina (24,3%), *E. faecalis* resistente a ampicilina (0,7%), *E. faecium* resistente a ampicilina (52,1%), *E. coli* resistente a ciprofloxacino (24,1%) y *H. influenzae* resistente a ampicilina (29,2%).

El número total de aislamientos estudiados fue de 1.475, distribuidos en los diferentes géneros y especies que aparecen indicados en las tablas 2 y 3. Los resultados de los estudios de sensibilidad a los diferentes antibióticos se resumen en la tabla 2 para los microorganismos grampositivos y en la tabla 3 para los microorganismos gramnegativos.

La procedencia de los aislamientos de *S. pneumoniae* incluidos en este estudio fue la siguiente: tracto respiratorio, 54,9%; sangre, 25,9%; ocular, 6,8%; oído medio, 6,4%, y otras, 5,9%. El 40,2% de los neumococos evaluados presentaron sensibilidad intermedia a la penicilina y el 59,8% fueron resistentes a ese antibiótico. Tal como se observa en la tabla 2, de las tres cefalosporinas ensayadas, cefotaxima es la que presentó mayor actividad, detectándose el 5,9% del total de los neumococos estudiados con alto nivel de resistencia a este antibiótico. La mayor parte (80%) de los aislamientos resistentes a eritromicina mostraron el fenotipo constitutivo  $\text{MLS}_B$ , mientras que el 2,9% presentaron el fenotipo inducible  $\text{MLS}_B$ . Todas las cepas fueron inhibidas por telitromicina a concentraciones comprendidas entre  $\leq 0,008$  y 0,25  $\mu\text{g/ml}$ .

Quinupristina-dalfopristina a la concentración  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  inhibió el 98,5% de los neumococos ensayados. El 54,4% de los neumococos estudiados presentaron resistencia a dos o más antibióticos no betalactámicos. Los dos patrones de resistencia más frecuentes fueron eritromicina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol (en el 27,5% de las cepas) y eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol (en el 26,9%).

En nuestro estudio la mayoría (79,1%) de los aislamientos de SARM presentaron, además de la resistencia a meticilina, resistencias a dos o más

antibióticos como quinolonas, macrólidos, lincosamidas y aminoglucósidos. Los patrones de resistencia más comunes fueron los siguientes: ciprofloxacino, eritromicina y clindamicina (33,7%) y ciprofloxacino, eritromicina y clindamicina y gentamicina (31,3%). No se encontraron aislamientos de SARM con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos, ni tampoco cepas resistentes a los nuevos antibióticos ensayados, linezolid y quinupristina-dalfopristina. Vancomicina y teicoplanina han mostrado una actividad similar, con unos valores de CIM<sub>90</sub> de 2  $\mu\text{g/ml}$  en ambos casos.

Todos los ECN han sido sensibles a vancomicina, aunque 2 (1,3%) cepas presentaron una CIM para la vancomicina de 4  $\mu\text{g/ml}$ .

Los enterococos resistentes a ampicilina estudiados corresponden, exceptuando un aislamiento, a *E. faecium*. En la tabla 2 se comprueba que los aislamientos de *E. faecium* resistentes a ampicilina presentaron, además, resistencia a otros antibióticos como ciprofloxacino, eritromicina, rifampicina y quinupristina-dalfopristina. Ninguna de las cepas estudiadas presentó alto nivel de resistencia a ampicilina (CIM  $> 100$   $\mu\text{g/ml}$ ), ni tampoco se detectaron cepas productoras de betalactamasa. La resistencia de alto nivel a gentamicina fue del 17,7% y a estreptomina del 59,4%. La cepa de *E. faecalis* estudiada únicamente fue sensible a los glucopéptidos, linezolid, quinupristina-dalfopristina y cloranfenicol.

El 76% de las cepas de *H. influenzae* procedían del tracto respiratorio, el 13% de exudados oculares, el 3% de sangre y el resto se aislaron a partir de muestras clínicas diversas. No se observaron diferencias significativas en cuanto a resistencias a antimicrobianos entre los aislamientos de diferente procedencia clínica. Todas las cepas fueron sensibles a ciprofloxacino y sólo una fue resistente a azitromicina. La producción de betalactamasas se detectó en el 90% de las cepas de *H. influenzae* incluidas en el estudio. El 83% de las cepas resistentes a cloranfenicol lo fueron también a tetraciclina.

La mayor parte (82,8%) de los aislados de *E. coli* fueron resistentes a ampicilina. Alrededor del 70% fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico y más del 98% fueron sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, cefepima, aztreonam, piperacilina-tazobactam y amikacina. La producción de BLEE se detectó en 4 cepas de *E. coli* de las 31 que presentaron sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de tercera generación. No se encontró ningún aislamiento resistente a los carbapenémicos ensayados.

Tal como se observa en la tabla 3, frente a *P. aeruginosa*, los agentes que mostraron una mayor actividad han sido amikacina, meropenem y piperacilina-tazobactam. De los 3 aminoglucósidos ensayados, amikacina fue el más activo, siendo sensibles casi el 99% de los aislamientos. Se han encontrado elevados porcentajes de resistencia entre las cepas de *A. baumannii* a las cefalosporinas ensayadas, quinolonas y ureidopenicilinas. Los porcentajes de sensibilidad a gentamicina, tobramicina y amikacina han sido del 13,6, 27,2 y 40%, respectivamente. La procedencia de las cepas de *A. baumannii* estudiadas fue la siguiente: tracto respiratorio (31,8%), piel y tejidos blandos (30%), orina (17,3%) catéter (9,1%), sangre (8,2%) y otras (1,8%). Los 29 aislamientos de *A. baumannii* que

mostraron una CIM  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$  para imipenem procedían en su mayoría del tracto respiratorio y se habían enviado de 9 hospitales diferentes pertenecientes a diferentes comunidades autónomas. Hubo un hospital que remitió las 5 cepas resistentes a imipenem y otro hospital envió 4 cepas resistentes.

## Discusión

El objetivo del estudio de vigilancia, era conocer la situación de los patrones de resistencia de determinados microorganismos, por lo que no se llevó a cabo ningún estudio de tipificación de las cepas incluidas en el estudio.

### *Streptococcus pneumoniae*

España es uno de los países donde la resistencia del neumococo a los betalactámicos alcanza cifras más elevadas. Los datos de la encuesta epidemiológica muestran una incidencia global de neumococos con sensibilidad intermedia y alta a la penicilina del 34,2%. No se observó en ninguno de los patrones de resistencia anteriormente comentados una distribución geográfica predominante. Al igual que en dos estudios<sup>1,10</sup> publicados por grupos españoles, no se han encontrado diferencias en cuanto a la resistencia a macrólidos entre los aislamientos intermedios a penicilina y los resistentes a penicilina. Sí se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de neumococos, al comparar las tasas de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico ( $p < 0,0001$ ), cefuroxima ( $p < 0,0001$ ), cefotaxima ( $p < 0,005$ ), cloranfenicol ( $p < 0,005$ ), y trimetoprim-sulfametoxazol ( $p < 0,001$ ). Destaca en nuestro estudio la incidencia (17,2%) de aislamientos con el fenotipo M, más elevada que las comunicadas (1,3-6,1%) en otros estudios españoles multicéntricos<sup>1,10</sup>. La resistencia a macrólidos en los aislamientos procedentes de oído medio (10 de 13) fue superior a la observada en los procedentes de tracto respiratorio o de sangre, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, dado el escaso número de cepas procedentes de oído medio. Esta diferencia sí fue significativa ( $p < 0,001$ ) al comparar los neumococos aislados del tracto respiratorio con los aislados en sangre.

El incremento de las resistencias del neumococo a los antimicrobianos ha originado una mayor utilización de las nuevas fluoroquinolonas y se han empezado a detectar neumococos resistentes a estos antibióticos<sup>11,12</sup>. En nuestro estudio, la incidencia de neumococos resistentes a las nuevas fluoroquinolonas es poco significativa, tanto para levofloxacino como para moxifloxacino (v. tabla 2). Telitromicina, al igual que en otros estudios<sup>13,14</sup>, ha mostrado excelente actividad frente a todas las cepas de neumococo estudiadas, incluyendo las resistentes a macrólidos.

### *Streptococcus aureus* resistentes a meticilina

Según los datos proporcionados por los respectivos laboratorios participantes, la incidencia global de la resistencia a meticilina durante el mes de octubre de 2001 fue del 24,3%. Las tasas de resistencias presentaron una gran variabilidad entre los diferentes centros participantes, oscilando entre el 0,0 y el 46%. De igual

manera que en el caso de los neumococos, la distribución de los patrones de resistencia no fue predominante en ninguno de los centros incluidos en el estudio o zonas geográficas. La actividad de linezolid está en concordancia con los datos de otras publicaciones previas<sup>15-17</sup>.

### Estafilococos coagulasa negativos

La elevada tasa de resistencia a meticilina (77,9%) que hemos encontrado coincide con la descrita por otros autores, así como también la resistencia a otros antibióticos, como ciprofloxacino, eritromicina, clindamicina y sulfametoxazol-trimetoprim<sup>3,4</sup>. Los nuevos antibióticos evaluados, linezolid y quinupristina-dalfopristina, han sido activos frente a todas las cepas de ECN.

### *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina

El valor medio de la resistencia de *E. faecium* a ampicilina en los 38 hospitales españoles participantes ha sido del 52,1%. La resistencia de los enterococos a múltiples antimicrobianos queda bien patente al analizar nuestros resultados. Más de la mitad de las cepas estudiadas fueron resistentes a rifampicina y casi el 90% lo fueron a ciprofloxacino y eritromicina. Conviene destacar los porcentajes que hemos encontrado de aislamientos con sensibilidad intermedia (CIM  $2 \mu\text{g/ml}$ ) y con resistencia (CIM  $\geq 4 \text{ (g/ml)}$ ) a la quinupristina-dalfopristina (26,8 y 28,9%, respectivamente). Estas cifras son muy superiores a las notificadas por Low et al<sup>18</sup> (12,6 y 3,8%, respectivamente) en 817 cepas de *E. faecium*, tanto sensibles como resistentes a ampicilina y procedentes de diferentes países. Los valores de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para linezolid han sido ambos de  $1 \mu\text{g/ml}$ , datos coincidentes con la bibliografía revisada.

### *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina

En el último estudio publicado por el Grupo Español de Vigilancia de Patógenos Respiratorios<sup>19</sup> se comunicó una incidencia global de aislamientos de *H. influenzae* no sensibles a ampicilina del 30%, cifra similar a la de nuestro estudio. El 10% de las cepas que estudiamos fueron no productoras de betalactamasas. En España, se han comunicado cifras muy variables referentes a la proporción de aislamientos no productores de betalactamasa y resistentes a ampicilina, comprendidas entre el 4,5%<sup>20</sup>, el 12,9%<sup>21</sup> y el 28,7%<sup>18</sup>.

En el presente estudio no se han detectado cepas productoras de betalactamasas y resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico descritas por otros autores, tanto en España<sup>19</sup> como en otros países<sup>22,23</sup>. Por otra parte, es de señalar que los porcentajes de cepas sensibles a cloranfenicol (88%), tetraciclina (80%) y sulfametoxazol-trimetoprim (64%) son claramente superiores a los encontrados (33, 33 y 7,4%, respectivamente), entre las cepas betalactamasa positivas, en un estudio multicéntrico español efectuado en 1990<sup>21</sup>. También en otro estudio llevado a cabo en nuestro país<sup>20</sup>, recientemente publicado, se ha comprobado que la mayoría de los aislamientos productores de betalactamasas fueron sensibles a cloranfenicol y tetraciclina. Se ha detectado una cepa resistente a

azitromicina, resistencia que ya se había comunicado previamente en nuestro país, aunque con una incidencia muy pequeña<sup>19</sup>. El 100% de los aislamientos fueron sensibles a ciprofloxacino. Por el momento, sólo se han descrito aislamientos resistentes a este antibiótico en porcentajes muy pequeños (0,1%)<sup>19,23</sup>.

### ***Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino**

España es uno de los países donde la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino es más elevada, tal como se refleja en el estudio multicéntrico europeo<sup>5</sup> perteneciente al programa SENTRY. La tasa global de resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* de los 38 hospitales participantes en el presente estudio ha sido del 24%. Como ya se ha comentado, las cepas de *E. coli* incluidas en este estudio fueron, en su mayoría, muy sensibles a los betalactámicos de amplio espectro. Actualmente, el mecanismo de resistencia más preocupante en *E. coli* es la producción de betalactamasas de espectro extendido. Sólo 4 (1,1%) de las cepas estudiadas han sido productoras de BLEE, siendo sensibles a piperacilina-tazobactam y a los carbapenémicos. Conviene señalar los elevados porcentajes de resistencia a gentamicina (33,2%) y a tobramicina (14,4%) que se han detectado. En el estudio multicéntrico europeo<sup>5</sup> anteriormente comentado se observaron diferencias geográficas en la resistencia de *E. coli* a los aminoglucósidos, correspondiendo las tasas más elevadas a las cepas procedentes de los hospitales españoles. Sin embargo, se trataba de cifras muy por debajo de las de nuestro estudio (entre el 5 y el 14% para la gentamicina y entre el 2 y el 6% para la tobramicina). Por otra parte, nuestro grupo de trabajo ha comprobado recientemente<sup>24</sup> que la resistencia a gentamicina es significativamente superior en las cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino que en las cepas sensibles a este antibiótico. Probablemente, los porcentajes tan elevados de resistencia a gentamicina y a tobramicina del presente estudio están asociados a la resistencia a ciprofloxacino de nuestros aislados.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

*P. aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a muchos antibióticos, por lo que hay pocos antibióticos activos frente a este microorganismo, entre los que se incluyen las penicilinas y cefalosporinas con actividad anti-*Pseudomonas*, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Imipenem mostró una actividad claramente inferior a la de meropenem. Incluso se detectó un porcentaje más elevado de sensibilidad a piperacilina-tazobactam y a piperacilina que a imipenem. Otros estudios multicéntricos españoles<sup>2</sup> o europeos<sup>25</sup> refieren cifras de resistencia a imipenem inferiores a la nuestra. Los aislamientos sensibles a meropenem y resistentes a imipenem procedían de 10 hospitales diferentes con una distribución geográfica dispersa. Cefepima mostró una actividad ligeramente superior a la de ceftazidima, con unos porcentajes de sensibilidad similares a los comunicados en un estudio multicéntrico llevado a cabo en 1997-1998 en Estados Unidos<sup>26</sup>. Finalmente, en concordancia con otros estudios previamente publicados<sup>2,25,26</sup>, las quinolonas ensayadas han sido poco activas, con sólo del 68 al 73% de las cepas sensibles.

### ***Acinetobacter baumannii***

Alrededor del 80% de los aislamientos incluidos en este estudio fueron resistentes a las quinolonas ensayadas (ciprofloxacino y levofloxacino), ticarcilina, piperacilina, piperacilina-tazobactam y sulfametoxazol-trimetoprim. Sólo el 50% de los aislamientos fueron sensibles a imipenem y meropenem y el 27,3% lo fueron a ampicilina-sulbactam. Estos datos son similares a los comunicados recientemente en España por Valero et al<sup>27</sup>. Sin embargo, otros autores<sup>28</sup> han descrito una mayor actividad para imipenem, meropenem y ampicilina-sulbactam (alrededor del 80% de cepas sensibles), lo cual refleja las diferencias existentes en los patrones de sensibilidad de este microorganismo de un centro hospitalario a otro.

Los resultados de este estudio multicéntrico ponen de manifiesto la multirresistencia creciente entre algunos microorganismos como SARM, ECN, enterococos resistentes a ampicilina, neumococos resistentes a penicilina, etc., lo cual representa un problema terapéutico importante, ya que las alternativas son cada vez más limitadas. De ello se deduce la importancia del establecimiento de sistemas de vigilancia adecuados y de estudios de seguimiento, así como también de la puesta en práctica en cada centro de las diferentes medidas encaminadas a controlar la utilización de los antibióticos. Por último, es importante también fomentar la investigación dirigida a profundizar en los mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos, así como la búsqueda de nuevos compuestos eficaces frente a estas bacterias multirresistentes.

### **Agradecimientos**

Deseamos agradecer la colaboración de Aventis en la realización de este trabajo.

### **Bibliografía**

1. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:357-9.
2. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:981-2.
3. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32:S114-32.
4. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-44.
5. Schmitz F, Verhoef J, Fluit A. Geographical distribution of quinolone resistance among *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. isolates from 20 European university hospitals. SENTRY Participants Group. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:431-4.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5<sup>th</sup> ed. Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, 2000.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth informational

- supplement. M100-S12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, 2002.
8. Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:885-91.
  9. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: Hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988;10:867-78.
  10. Oteo J, Alos JJ, Gomez-Garces JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: A multicentre surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:215-8.
  11. Ho PL, Yung RW, Tsang DN, Que TL, Ho M, Seto WH, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: Results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:659-65.
  12. Liñares J, De la Campa AG, Pallarés R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999;341:1546-7.
  13. Pankuch GA, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:624-30.
  14. Morosini MI, Canton R, Loza E, Negri MC, Galan JC, Almaraz F, et al. *In vitro* activity of telithromycin against Spanish *Streptococcus pneumoniae* isolates with characterized macrolide resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2427-31.
  15. Betriu C, Redondo M, Boloix A, Gomez M, Culebras E, Picazo JJ. Comparative activity of linezolid and other new agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and teicoplanin-intermediate coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:911-3.
  16. Gemmell CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: A European inter-country comparison. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:47-52.
  17. Cercenado E, García-Garrote F, Bouza E. *In vitro* activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:77-81.
  18. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl 2):S133-45.
  19. Marco F, Garcia de Lomas J, Garcia-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernandez-Mazarrasa C. Antimicrobial Susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* Respiratory Tract Isolates in Spain in 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3226-8.
  20. Alos JJ, Oteo J, Aracil B, Gomez-Garces JL. Comparative in vitro study of the activity of moxifloxacin and other antibiotics against 150 strains of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and against 110 strains of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolated in 1999-2000 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:145-8.
  21. Perea EJ, García MC, Clavijo MJ, Piédrola G, Campos J, García-Rodríguez JA, et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. Segundo estudio (1990). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:19-28.
  22. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Holley HP, Rauch A. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:292-7.
  23. Turnak MR, Bandak SI, Bouchillon SK, Allen BS, Hoban DJ. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* collected during 199-2000 from 13 countries. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:671-7.
  24. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ, et al. *In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:892-5.
  25. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY Participants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:370-4.
  26. Ramphal R, Hoban DJ, Pfaller MA, Jones RN. Comparison of the activity of two broad-spectrum cephalosporins tested against 2,299 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1998. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:125-9.
  27. Valero E, Sevillano D, Calvo A, García R, Leturia A, Gómez Lus ML. Actividad de las nuevas fluoroquinolonas frente a aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii*. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14:358-63.
  28. López-Hernández S, Alarcón T, López-Brea M. Evolución de la sensibilidad antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* (1995-1997). *Rev Esp Quimioterap* 2000;13:394-400.