

Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004

Juan J. Picazo, Carmen Betriu, Iciar Rodríguez-Avial, Ester Culebras, María Gómez y Grupo VIRA*

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

INTRODUCCIÓN. La finalidad del estudio fue conocer la situación actual de los patrones de sensibilidad a antimicrobianos de las principales bacterias multirresistentes y analizar los posibles cambios con respecto al estudio VIRA efectuado en el año 2001.

MÉTODOS. Los 40 hospitales participantes enviaron un total de 1.425 microorganismos aislados en febrero de 2004, distribuidos de la siguiente forma: *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (139), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (289), estafilococos coagulasa negativos clínicamente significativos (158), *Enterococcus faecium* (89) y *Enterococcus faecalis* (2) resistentes a ampicilina, *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina (85), *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino (346), *Pseudomonas aeruginosa* (187) y *Acinetobacter baumannii* (130). Los hospitales proporcionaron datos epidemiológicos sobre estos microorganismos. Se determinó la sensibilidad a diferentes antimicrobianos mediante el método de microdilución en caldo.

RESULTADOS. La proporción de neumococos resistentes a penicilina disminuyó significativamente ($p < 0,0001$) con respecto al estudio anterior (del 59,8 al 30,2%). La incidencia global de resistencia a meticilina en *S. aureus* fue del 31,2%, lo que supone un incremento significativo ($p < 0,001$) comparado con la del año 2001 (24,8%). El 11,3% de las cepas de *E. coli* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido y procedían de 24 hospitales. Un aislamiento de *P. aeruginosa* dio positivo el test de sinergia imipenem-EDTA, lo que sugiere la presencia de una metalobetalactamasa. Las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem presentaron resistencia cruzada con numerosos antibióticos.

CONCLUSIÓN. Estos resultados muestran cómo las bacterias multirresistentes incluidas en el estudio constituyen un problema creciente en nuestros hospitales, lo cual enfatiza la importancia de los sistemas de vigilancia de resistencias y de la utilización adecuada de los antimicrobianos.

Palabras clave: Antimicrobianos. Multirresistencia. Vigilancia epidemiológica.

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 22-6-2004; aceptado el 5-8-2004.

*Al final del artículo se ofrece la relación de los miembros del Grupo VIRA.

Surveillance of antimicrobial resistance: VIRA study 2004

INTRODUCTION. The objective of the study was to know the current situation of the antimicrobial sensitivity patterns of the main multi-resistant bacteria and to analyze any possible changes with respect to the VIRA study carried out in 2001.

METHODS. The 40 participating hospitals sent a total of 1,425 microorganisms isolated in February 2004, distributed as follows: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (139), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (289), clinically significant coagulase-negative staphylococci (158), ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* (89) and *Enterococcus faecalis* (2), ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (85), ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* (346), *Pseudomonas aeruginosa* (187), and *Acinetobacter baumannii* (130). The hospitals provided epidemiological data on these microorganisms. Sensitivity was determined by the broth microdilution method.

RESULTS. The number of highly penicillin-resistant pneumococci fell significantly ($p < 0.0001$) compared with the previous study (from 59.8% to 30.2%). Global methicillin-resistance in *S. aureus* was 31.2%, which represents a significant increase ($p < 0.001$) compared with the year 2001 (24.8%). 11.3% of the *E. coli* strains were extended-spectrum β -lactamase-producers and came from 24 hospitals. One *P. aeruginosa* isolate gave a positive result in the E-test MBL assay, suggesting the presence of metallo- β -lactamases. The strains of imipenem-resistant *A. baumannii* presented cross-resistance with several antibiotics.

CONCLUSION. These results show how the multi-resistant bacteria included in the study represent a growing problem in our hospitals. This emphasizes the importance of resistance surveillance systems and the correct use of antimicrobial agents.

Key words: Antimicrobials. Multi-resistance. Epidemiological surveillance.

Introducción

El proyecto denominado estudio VIRA (Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos) se inició en el año 2001, y consiste fundamentalmente en realizar periódicamente estudios de seguimiento epidemiológico de la resistencia a antibióticos en España. Los microorganismos estudiados

son aquellos patógenos nosocomiales que constituyen una causa importante de infección, y cuya resistencia a los antimicrobianos ha aumentado en las últimas décadas de una forma notable¹⁻⁹. En el estudio VIRA se incluyen las siguientes bacterias multirresistentes: *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos, enterococos (*Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*) resistentes a ampicilina, *Haemophilus influenzae* resistentes a ampicilina, *Escherichia coli* resistentes a ciprofloxacino, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La finalidad de este estudio es, en primer lugar, conocer la situación actual de los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos de los microorganismos citados y, en segundo lugar, pretende evaluar las tendencias o posibles cambios que puedan tener lugar a lo largo del tiempo, así como la emergencia de resistencias. En este trabajo presentamos los resultados del segundo estudio VIRA, realizado en el año 2004, y el análisis comparativo de los mismos con los obtenidos en el primer estudio¹⁰.

Métodos

En este estudio han participado 40 hospitales pertenecientes a 15 comunidades autónomas españolas. 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 febrero de 2004, acerca del número obtenido en sus respectivos laboratorios de los aislamientos siguientes: *S. pneumoniae* sensibles y resistentes a penicilina, *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina, enterococos (*E. faecalis* y *E. faecium*) sensibles y resistentes a ampicilina, *H. influenzae* sensibles y resistentes a ampicilina, y *E. 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: 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), *P. aeruginosa* (5) y *A. baumannii* (5). Las cepas correspondían a aislamientos consecutivos realizados a lo largo del mes de febrero de 2004 y solamente se envió una por paciente para evitar duplicidad. Todos los aislamientos fueron identificados en los laboratorios participantes según el método utilizado habitualmente.

Una vez recibidas las cepas, en el laboratorio coordinador se realizó un subcultivo en el medio apropiado (agar sangre o agar chocolate) con el fin de asegurar la viabilidad y la pureza de los microorganismos. La identificación de las cepas remitidas se confirmó mediante los siguientes sistemas comercializados: Slidex-Staph, Slidex-pneumo, sistema Vitek 2 ID-GPC e ID-GNB, y API NH (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). La detección de betalactamasas mediante los discos de nitrocefina (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, Estados Unidos) se realizó a todos los aislamientos de *H. influenzae* y de enterococos.

La determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos se llevó 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)¹¹. Se utilizó un sistema comercializado (Sensititre; Trek Diagnostic Systems LTD, East Grinstead, Reino Unido), excepto para la telitromicina, que se preparó en el laboratorio en placas de microtiter en concentraciones comprendidas entre 16 y 0,016 µg/ml. Los antimicrobianos incluidos en el estudio se seleccionaron según el microorganismo a estudiar, y son los indicados en las tablas 1 y 2. El criterio interpretativo para cada uno de los antibióticos es el publicado en las normas del NCCLS¹². En el caso de *S. pneumoniae*, se consideraron como puntos de corte para cefota-

xima y cefepima los correspondientes a aislamientos causantes de meningitis, con el fin de poder comparar los resultados de este estudio con los del estudio efectuado en el año 2001. 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. La incubación se realizó a 35 °C en atmósfera ambiental y la lectura de la concentración inhibidora mínima (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 las de resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos en los enterococos (24-48 h).

En el laboratorio coordinador se llevó a cabo la determinación de los fenotipos de resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos según el test de doble difusión en disco, descrito por Seppälä et al¹³. Se utilizaron discos de eritromicina (15 µg) y clindamicina (2 µg) situados a 15-20 mm de distancia en placas de agar Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero. La detección fenotípica de las bacterias productoras de betalactamasas plasmídicas de espectro extendido (BLEE), se realizó mediante la técnica de difusión con discos siguiendo las normas descritas por el NCCLS¹¹. Se utilizaron los siguientes discos de antibiótico: cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg), cefpodoxima (10 µg), cefotaxima/ácido clavulánico (30/10 µg/ml), ceftazidima/ácido clavulánico (30/10 µg/ml) y cefpodoxima/ácido clavulánico (10/1 µg/ml). Los resultados se interpretaron según los criterios del NCCLS (NCCLS 2004)¹². Asimismo se estudió la posibilidad de la presencia de metalobetalactamasas (MBL) en las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem mediante la utilización de tiras de E-test de imipenem e imipenem más ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante (AB Biodisk, Solna, Suecia).

Los datos obtenidos en este estudio se compararon con los del estudio anterior efectuado en el año 2001¹⁰. Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa informático Epi Info 2002 (CDC, Atlanta, GA, Estados Unidos). La significación estadística se realizó mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2). Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Resultados

Según los datos de la encuesta epidemiológica aportados por cada uno de los 40 hospitales participantes, la incidencia global a lo largo del mes de febrero de 2004 de los microorganismos evaluados ha sido la siguiente: *S. pneumoniae* con resistencia intermedia y alta a penicilina (30,1%), SARM (31,2%), *E. faecalis* resistente a ampicilina (0,4%), *E. faecium* resistente a ampicilina (56,3%), *E. coli* resistente a ciprofloxacino (25,5%) y *H. influenzae* resistente a ampicilina (22,0%).

El número total de aislamientos estudiados fue de 1.425, distribuidos en los diferentes géneros y especies que aparecen indicados en las tablas 1 y 2. Los resultados de los estudios de sensibilidad a los diferentes antibióticos se resumen en la tabla 1 para los microorganismos grampositivos, y en la tabla 2 para los microorganismos gramnegativos.

S. pneumoniae

Del total de cepas de neumococo incluidas en el estudio, el 69,8% mostraron sensibilidad intermedia a la penicilina (CIM 0,12-1 µg/ml) y el 30,2% restante fueron resistentes a dicho antibiótico (CIM $\geq$ 2 µg/ml). La procedencia de los aislamientos fue la siguiente: tracto respiratorio inferior, 47,4%; ocular, 18,0%; muestras normalmente estéri-

TABLA 1. Sensibilidad a antimicrobianos de los microorganismos grampositivos estudiados

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Aislamientos (%)		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<i>S. pneumoniae</i> intermedio a penicilina (97)						
Penicilina	0,12-1	0,5	1	0,0	100,0	0,0
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-4	≤ 0,5	2	99,0	1,0	0,0
Cefuroxima	≤ 0,5-8	2	4	27,8	12,4	59,8
Cefotaxima	≤ 0,06-2	0,25	0,5	90,6	8,3	1,0
Cefepima	≤ 0,5-2	≤ 0,5	1	79,4	18,6	2,1
Ciprofloxacino	≤ 0,5-> 4	1	2	—	—	—
Moxifloxacino	≤ 0,25-> 1	≤ 0,25	≤ 0,25	99,0	—	1,0
Levofloxacino	≤ 0,5-> 4	1	1	95,9	0,0	4,1
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	32	> 32	37,1	0,0	62,9
Azitromicina	≤ 0,5-> 4	> 4	> 4	36,1	1,0	62,9
Josamicina	≤ 0,5-> 2	2	> 2	—	—	—
Telitromicina	≤ 0,016-1	≤ 0,01	0,06	100,0	0,0	0,0
Clindamicina	≤ 0,25-> 0,5	≤ 0,25	> 0,5	53,6	2,1	44,3
Tetraciclina	≤ 2-> 4	> 4	> 4	46,4	—	53,6
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	78,4	—	21,6
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	23,7	6,2	70,1
Quinupristina-dalfopristina	≤ 1-2	≤ 1	≤ 1	99,0	1,0	0,0
Vancomicina	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	0,5	100,0	0,0	0,0
Rifampicina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100,0	0,0	0,0
<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina (42)						
Penicilina	2-4	4	4	0,0	0,0	100,0
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-8	2	8	57,1	31,0	11,9
Cefuroxima	≤ 0,5-> 8	4	8	0,0	0,0	100,0
Cefotaxima	0,25-2	0,5	1	54,8	40,5	4,8
Cefepima	≤ 0,5-2	1	2	33,3	47,6	19,0
Ciprofloxacino	≤ 0,5-> 4	1	2	—	—	—
Moxifloxacino	≤ 0,25-> 1	≤ 0,25	≤ 0,5	100,0	—	0,0
Levofloxacino	≤ 0,5-2	1	1	100,0	0,0	0,0
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	4	> 32	35,7	2,4	61,9
Azitromicina	≤ 0,5-> 4	> 4	> 4	38,1	0,0	61,9
Josamicina	≤ 0,5-> 2	0,5	> 2	—	—	—
Telitromicina	≤ 0,016-1	≤ 0,01	0,2	100,0	0,0	0,0
Clindamicina	≤ 0,25-> 0,5	0,25	> 0,5	59,5	—	40,5
Tetraciclina	≤ 2-> 4	> 4	> 4	42,9	2,4	54,8
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	69,0	—	31,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	7,1	2,4	90,5
Quinupristina-dalfopristina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100,0	0,0	0,0
Vancomicina	≤ 0,25-0,5	0,5	0,5	100,0	0,0	0,0
Rifampicina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100,0	0,0	0,0
<i>S. aureus</i> resistente a metilicina (289)						
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	3,8	0,3	95,8
Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	66,8	2,4	30,8
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	13,5	2,0	84,4
Clindamicina	≤ 0,5-> 2	2	> 2	48,1	1,4	50,5
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	≤ 4	94,1	1,7	4,2
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	8	16	87,9	3,8	8,3
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	98,3	0,7	1,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	92,0	—	8,0
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-1	≤ 0,25	0,5	100,0	0,0	0,0
Vancomicina	≤ 0,5-2	1	2	100,0	0,0	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-4	1	2	100,0	0,0	0,0
Linezolid	≤ 0,25-2	1	2	100,0	—	—
Estafilococos coagulasa negativos (158)*						
Penicilina	≤ 0,03 a > 8	8	> 8	9,5	—	90,5
Oxacilina	≤ 0,25 a > 2	> 2	> 2	19,6	—	80,4
Ciprofloxacino	≤ 0,25 a > 4	> 4	> 4	30,4	1,3	68,4
Gentamicina	≤ 2-> 8	8	> 8	44,3	9,5	46,2
Eritromicina	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	23,4	0,6	75,9
Clindamicina	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	55,7	1,9	42,4
Tetraciclina	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	84,2	1,3	14,6
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	≤ 8	≤ 8	89,9	1,9	8,2
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	90,5	0,0	9,5
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 1-> 4	≤ 1	> 4	58,9	—	41,1
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25-1	≤ 0,25	≤ 0,25	100,0	0,0	0,0
Vancomicina	≤ 0,5-4	2	2	100,0	0,0	0,0
Teicoplanina	≤ 0,5-32	2	4	98,7	0,6	0,6
Linezolid	≤ 0,25-2	1	1	100,0	—	—

(Continúa)

TABLA 1. Sensibilidad a antimicrobianos de los microorganismos grampositivos estudiados (Continuación)

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Aislamientos (%)		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<i>E. faecium</i> resistente a ampicilina (89)						
Ciprofloxacino	2 a > 2	> 2	> 2	0,0	4,5	95,5
Eritromicina	0,5 a > 4	> 4	> 4	1,1	8,9	89,9
Tetraciclina	≤ 4 a > 8	≤ 4	> 8	68,5	0,0	31,5
Quinupristina-dalfopristina	≤ 0,25 a > 4	1	4	61,8	16,9	21,3
Cloranfenicol	≤ 8 a > 16	≤ 8	16	82,0	10,1	7,9
Rifampicina	≤ 1 a > 2	> 2	> 2	15,7	15,7	68,5
Vancomicina	≤ 0,5 a > 64	1	1	95,5	0,0	4,5
Teicoplanina	≤ 0,5-4	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	0,0	0,0
Linezolida	0,5-2	1	2	100,0	0,0	0,0
Gentamicina**				83,1	–	16,9
Estreptomina**				29,2	–	70,8

**S. epidermidis* (n = 104); *S. haemolyticus* (n = 15); *S. hominis* (n = 11); *S. warneri* (n = 10); *S. auricularis* (n = 7); *S. saprophyticus* (n = 5); *S. capitis* (n = 4); *S. lugdunensis* (n = 1); *S. chromogenes* (n = 1).

**Resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos.

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

les como líquido ascítico, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo y sangre, 15,7%; oído medio, 10,1%; tracto respiratorio superior, 5,0%; piel y tejidos blandos, 2,2%, y otras 1,6%. El porcentaje total de resistencia a eritromicina (incluyendo cepas resistentes y con sensibilidad intermedia) ha sido del 63,3%, y la distribución de los fenotipos de resistencia a macrólidos es la siguiente: constitutivo MLS_B 79,5%, inducible MLS_B 9,1% y fenotipo M 11,4%. Telitromicina mostró excelente actividad frente a todos los aislamientos, independientemente del fenotipo de resistencia a macrólidos. Solamente se encontró un aislado no sensible (CIM 2 µg/ml) a la quinupristina-dalfopristina. Se han identificado cuatro cepas resistentes a levofloxacino, de las cuales una fue también resistente a moxifloxacino, dos presentaron sensibilidad intermedia y la restante fue sensible a dicho antibiótico.

Cefotaxima y amoxicilina-ácido clavulánico han sido los antibióticos betalactámicos más activos. Más del 27% de los neumococos presentaron resistencia a cuatro antibióticos no betalactámicos, donde los patrones de resistencia más frecuentes fueron: eritromicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (38,1% de los aislados), eritromicina, clindamicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (27,3% de las cepas) y eritromicina, cloranfenicol, clindamicina y trimetoprima-sulfametoxazol (15,8%). No se ha registrado un predominio claro de alguno de estos patrones de resistencia en determinados hospitales. Las tasas de resistencia a macrólidos, clindamicina, tetraciclina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol no han experimentado cambios significativos entre los dos estudios. Sin embargo, la incidencia del patrón de resistencia más común (eritromicina, tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol) se ha incrementado de forma significativa ($p < 0,05$) en el segundo estudio VIRA (27,5 al 38,1%). Vancomicina, quinupristina-dalfopristina, telitromicina y rifampicina han mantenido su actividad a lo largo del período estudiado.

S. aureus resistente a meticilina

El 100% de los aislamientos de SARM fueron sensibles a los glucopéptidos, linezolida y quinupristina-dalfopristina. Tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina y trimetoprima-sulfametoxazol se mostraron activos frente a la mayoría

(88-98%) de las cepas estudiadas. Sin embargo, la multiresistencia entre los aislamientos de SARM también se ha evidenciado en este estudio, en el que casi la mitad de las cepas fueron resistentes a tres antibióticos. Los patrones de resistencia más comunes fueron: eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino (48,7% de los aislamientos), eritromicina, clindamicina y gentamicina (24,2%) y eritromicina, clindamicina, gentamicina y ciprofloxacino (23,9% de las cepas). 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.

Al analizar las cifras de incidencia global de resistencia a meticilina en *S. aureus* correspondientes a los dos estudios VIRA se observó un incremento significativo ($p < 0,001$), del 24,8% en 2001 al 31,2% en 2004. También la incidencia del patrón más frecuente de resistencia (ciprofloxacino, eritromicina y clindamicina) ha experimentado un aumento significativo ($p < 0,0005$), del 33,7% en 2001 al 48,7% en 2004.

Estafilococos coagulasa negativos

Tal como se observa en la tabla 2, la resistencia a meticilina ha sido predominante entre los aislamientos de ECN (> 80%). Las tasas de resistencia a ciprofloxacino, gentamicina, eritromicina, y clindamicina han oscilado entre el 30 y el 60%. Al comparar los resultados de este estudio con el realizado en el año 2001¹⁰ se detectó un incremento significativo en las tasas de resistencia a ciprofloxacino (55,7 al 68,4%; $p < 0,03$) y a gentamicina (24,8 al 46,2%; $p < 0,001$). También se han apreciado incrementos de resistencias, aunque no estadísticamente significativos, a otros antibióticos como eritromicina (68,5 al 75,9%), clindamicina (del 39,6 al 42,4%) y rifampicina (4,7 al 9,5%), mientras que la sensibilidad a los restantes antibióticos se ha mantenido sin cambios.

E. faecium resistente a ampicilina

Del total de los 91 enterococos resistentes a ampicilina enviados por los diferentes hospitales participantes, dos se identificaron como *E. faecalis* y los 89 restantes como *E. faecium*. Las dos cepas de *E. faecalis* fueron sensibles a linezolida, vancomicina, teicoplanina, tetraciclina, cloran-

TABLA 2. Sensibilidad a antimicrobianos de los bacilos gramnegativos estudiados

Microorganismo (nº de aislamientos) y antimicrobiano	CIM (µg/ml)			Aislamientos (%)		
	Intervalo	50%	90%	S	I	R
<i>H. influenzae</i> resistente a ampicilina (85)						
Ampicilina	2-> 16	> 16	> 16	0,0	3,5	96,5
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5-4	1	2	100,0	—	0,0
Cefuroxima	≤ 0,5-4	1	2	100,0	0,0	0,0
Cefotaxima	≤ 0,06	≤ 0,06	≤ 0,06	100,0	—	—
Cefepima	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	—	—
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	4	4	—	—	—
Azitromicina	≤ 0,5-4	≤ 0,5	1	100,0	—	—
Telitromicina	≤ 0,03-4	1	4	100,0	0,0	0,0
Ciprofloxacino	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	—	—
Moxifloxacino	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	100,0	—	—
Levofloxacino	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	—	—
Cloranfenicol	≤ 2-> 8	≤ 2	8	83,5	0,0	16,5
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	68,2	1,2	30,6
Tetraciclina	≤ 2-> 4	≤ 2	4	84,7	8,2	7,1
Rifampicina	≤ 1-> 2	≤ 1	≤ 1	98,8	0,0	1,2
<i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacino (346)						
Ampicilina	≤ 1-> 16	> 16	> 16	11,6	0,9	87,6
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 4-> 16	8	16	78,9	12,4	8,7
Piperacilina	≤ 16-> 64	32	> 64	40,2	30,1	29,8
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	≤ 8	≤ 8	94,5	2,6	2,9
Cefazolina	≤ 8-> 16	≤ 8	> 16	78,6	1,7	19,7
Cefuroxima	≤ 4-> 16	≤ 4	> 16	81,2	5,2	13,6
Cefotaxima	≤ 0,5-> 32	≤ 0,5	4	91,6	4,3	4,0
Ceftazidima	≤ 0,25-> 16	≤ 0,25	2	95,7	3,5	0,9
Cefepima	≤ 1-> 16	≤ 1	2	97,4	1,2	1,4
Aztreonam	≤ 4-> 16	≤ 4	≤ 4	96,2	0,6	3,2
Imipenem	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	≤ 0,25	100,0	0,0	0,0
Meropenem	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100,0	0,0	0,0
Gentamicina	≤ 1-> 8	≤ 1	> 8	67,3	1,4	31,2
Amikacina	≤ 4-> 32	≤ 4	≤ 4	99,7	0,0	0,3
Tobramicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	69,7	13,9	16,5
Ciprofloxacino	2-> 2	> 2	> 2	0,0	0,6	99,4
Levofloxacino	2-> 2	> 2	> 2	1,7	—	98,3
Cloranfenicol	≤ 8-> 16	≤ 8	> 16	69,9	4,0	26,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	25,1	—	74,9
<i>P. aeruginosa</i> (187)						
Ticarcilina	≤ 16-> 64	16	> 64	85,6	—	14,4
Piperacilina	≤ 16-> 64	≤ 16	> 64	87,7	—	12,3
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	≤ 8	64	91,4	—	8,6
Aztreonam	≤ 4-> 16	≤ 4	16	81,3	8,6	10,2
Ceftazidima	≤ 0,25-> 16	1	16	86,1	7,0	7,0
Cefepima	≤ 1-> 16	2	8	90,4	4,8	4,8
Imipenem	≤ 0,25-> 8	1	> 8	86,6	0,5	12,8
Meropenem	≤ 0,5-> 8	≤ 0,5	8	88,2	2,1	9,6
Amikacina	≤ 4-> 32	≤ 4	8	96,8	0,5	2,7
Tobramicina	≤ 2-> 8	≤ 2	8	88,8	2,1	9,1
Gentamicina	< 1-> 8	1	> 8	85,0	3,7	11,2
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	> 2	75,4	3,2	21,4
Norfloxacino	≤ 4-> 8	≤ 4	> 8	77,5	2,1	20,3
Levofloxacino	≤ 0,25-> 2	0,25	> 2	76,5	—	23,5
<i>A. baumannii</i> (130)						
Ampicilina-sulbactam	≤ 8-> 16	8	> 16	57,7	21,5	20,0
Cefotaxima	2-> 32	> 32	> 32	8,5	19,3	72,3
Ceftazidima	1-> 16	> 16	> 16	23,8	22,3	53,8
Cefepima	1-> 16	8	> 16	49,2	26,2	24,6
Ticarcilina	≤ 16-> 64	> 64	> 64	13,8	9,2	76,9
Piperacilina	≤ 16-> 64	> 64	> 64	7,7	9,2	83,1
Piperacilina-tazobactam	≤ 8-> 64	> 64	> 64	16,9	11,5	71,5
Imipenem	≤ 0,25-> 8	4	> 8	60,0	12,3	27,7
Meropenem	≤ 0,5-> 8	4	> 8	48,5	25,4	26,2
Gentamicina	≤ 1-> 8	> 8	> 8	14,6	1,5	83,8
Tobramicina	≤ 2-> 8	> 8	> 8	42,3	3,8	53,8
Amikacina	≤ 4-> 32	32	> 32	40,8	14,6	44,6
Ciprofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	6,9	1,5	91,5
Levofloxacino	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	10,0	—	90,0
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 0,5-> 2	> 2	> 2	31,5	—	68,5
Tetraciclina	≤ 4-> 16	8	> 16	46,9	2,3	50,8

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

fenicol y rifampicina. En la tabla 1, donde presentamos los resultados de los estudios de sensibilidad con las 89 cepas de *E. faecium*, se observa que la mayoría (90-95%) fueron resistentes a ciprofloxacino y eritromicina, y más del 60% lo fueron a rifampicina. Linezolid aparece como el antibiótico más activo (100% de sensibilidad). Ninguna de las cepas fue productora de betalactamasa. Se encontraron cuatro cepas resistentes a vancomicina (CIM 32-64 µg/ml) y sensibles a teicoplanina (fenotipo vanB), tres de ellas procedían del mismo hospital, correspondientes a la presencia de un brote. Una de las cepas fue sensible a tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina; las otras tres, sólo fueron sensibles a tetraciclina, cloranfenicol y linezolid.

En el análisis comparativo de los dos estudios VIRA se observó una tendencia creciente en la incidencia global de la resistencia a ampicilina en *E. faecium* (51,1% en 2001 al 56,3% en 2004), así como un aumento significativo ($p < 0,025$) en las tasas de resistencia a rifampicina (51,0 al 68,5%). También se apreció un aumento, aunque no significativo, en los porcentajes de resistencias a ciprofloxacino (87,5 al 95,5%) y de alta resistencia a estreptomycin (59,4 al 70,8%).

***H. influenzae* resistente a ampicilina**

La procedencia de las cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina fue la siguiente: tracto respiratorio, 45,9%; exudado ocular, 30,6%; exudado ótico, 20,0%; sangre, 2,0%, y tracto genital 1,2%. Todas fueron productoras de betalactamasa y, tal como muestra la tabla 2, el 100% fue sensible a amoxicilina-ácido clavulánico, telitromicina, azitromicina y a las cefalosporinas y quinolonas ensayadas. Se detectó un aislamiento resistente a rifampicina que fue sensible al resto de los antibióticos. Ocho de las 26 cepas resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol lo fueron también a cloranfenicol. Hubo dos cepas resistentes a cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al patrón de resistencias de las cepas según el tipo de muestra clínica. El cetólido ensayado, telitromicina, inhibió el 100% de las cepas a concentraciones comprendidas entre igual o inferior a 0,03 y 4 µg/ml.

***E. coli* resistente a ciprofloxacino**

La mayor parte (87,6%) de los aislamientos de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino lo fueron también a ampicilina. Los agentes más activos han sido imipenem y meropenem (100% de sensibilidad en ambos), le siguen en orden de actividad ceftazidima y cefepima (alrededor del 96% de sensibilidad). Entre los aminoglucósidos ensayados, amikacina fue el que mostró mayor actividad. De las 54 cepas que presentaron el valor de la CIM de cefotaxima, ceftazidima o aztreonam superior a 1 µg/ml, se identificaron 39 como productoras de BLEE, las cuales procedían de 24 (60%) de los 40 hospitales participantes. La distribución de las cepas en estos 24 hospitales fue la siguiente: hubo dos hospitales en cada uno de los cuales se aislaron cuatro, en tres hospitales se aislaron tres, en otros tres hospitales se aislaron dos, y cada una de las 16 cepas restantes se aislaron en hospitales distintos. El 76,9% de las cepas productoras de BLEE eran causantes de infección urinaria.

Según los datos de la encuesta epidemiológica realizada en ambos estudios, la incidencia global de la resistencia a

ciprofloxacino en *E. coli* experimentó un aumento significativo ($p < 0,03$), del 24,0% en el primer estudio al 25,5% en el estudio actual.

P. aeruginosa

El origen de los aislamientos de *P. aeruginosa* fue el siguiente: exudados de heridas y abscesos, 39,6%; orina, 23,0%; tracto respiratorio, 21,5%; sangre, 4,8%; catéter, 3,7%, y otras, 7,6%. Globalmente, los antibióticos más activos han sido amikacina, piperacilina-tazobactam y cefepima con más del 90% de las cepas sensibles. Una de las 25 cepas no sensibles a imipenem dio positiva la prueba de sinergia imipenem-EDTA. Se han identificado ocho cepas que presentaban resistencia a piperacilina, imipenem, ceftazidima y ciprofloxacino. En el análisis comparativo de los dos estudios se observa que la tasa de resistencia a ceftazidima ha variado de forma significativa ($p < 0,05$) disminuyendo del 13,8% en el año 2001 al 7,0% en el 2004. El resto de los antibióticos ensayados no ha experimentado variaciones significativas.

A. baumannii

Tal como se observa en la tabla 2, los aislamientos de *A. baumannii* presentaron elevadas tasas de resistencia a la mayor parte de los antimicrobianos ensayados. Entre el 48 y el 60% de las cepas estudiadas fueron sensibles a imipenem, meropenem, ampicilina-sulbactam, cefepima, tobramicina y amikacina. Las 36 cepas resistentes a imipenem procedían de 17 hospitales distintos. Hubo dos hospitales en los que se aislaron cuatro cepas en cada uno de ellos, tres hospitales en los que se aislaron tres cepas resistentes a imipenem, siete hospitales con dos cepas cada uno, y las cinco cepas restantes procedían de hospitales diferentes. El patrón de resistencia más común fue: ceftazidima, ciprofloxacino y gentamicina (47% de las cepas).

Discusión

S. pneumoniae

La tasa global de neumococos no sensibles a penicilina ha sido del 30,1%, cifra inferior a la comunicada previamente en diversos estudios multicéntricos españoles^{1,14,15}. Tal como se refleja en los resultados de los estudios de sensibilidad y se ha descrito en la bibliografía^{1,14,15}, la resistencia del neumococo a la penicilina a menudo va acompañada de la disminución de actividad de otros agentes betalactámicos y de la resistencia a otros grupos de antibióticos, como macrólidos, sulfonamidas y tetraciclinas. Entre los neumococos intermedios a penicilina y los resistentes hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de sensibilidad a los siguientes antibióticos: amoxicilina-ácido clavulánico ($p < 0,0001$), cefuroxima ($p < 0,0005$), cefotaxima ($p < 0,00001$), cefepima ($p < 0,00001$) y trimetoprima-sulfametoxazol ($p < 0,05$). Sin embargo, al igual que en otros estudios multicéntricos^{1,14}, no se hallaron diferencias respecto a la actividad de los macrólidos entre los neumococos intermedios y los resistentes a penicilina. El claro predominio del fenotipo constitutivo MLS_B de resistencia a macrólidos registrado en este estudio ha sido previamente descrito en España¹, así como también la mayor incidencia de resistencia a eri-

tromicina detectada entre los aislamientos procedentes de oído medio en comparación con los de otras procedencias clínicas. De acuerdo con la bibliografía revisada^{8,14} los aislamientos procedentes de sangre han sido más sensibles a la mayoría de los antibióticos ensayados que los procedentes del tracto respiratorio, aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas.

Queremos señalar el cambio observado al comparar la distribución de las CIM de penicilina entre los neumococos de este estudio y los del estudio del año 2001¹⁰, consistente en una disminución significativa ($p < 0,0001$) de la proporción de neumococos con alto nivel de resistencia a penicilina (59,8 al 30,2%). Esta tendencia ha sido comunicada recientemente por otros autores en España^{15,16}, mientras que en estudios correspondientes a años anteriores^{1,14} predominaban los neumococos resistentes. Asimismo, hemos comprobado que la resistencia a cefotaxima entre los neumococos resistentes a penicilina ha experimentado una disminución significativa ($p < 0,02$), del 67,2% en el año 2001 al 45,3% en el 2004, sólo el 4,8% de los cuales un alto nivel de resistencia a dicho antibiótico.

Con respecto a la sensibilidad del neumococo a las nuevas fluoroquinolonas, no se detecta cambio alguno a lo largo del tiempo. La resistencia del neumococo a estos antibióticos es poco frecuente, en general se han comunicado porcentajes pequeños, entre el 1 y el 3%¹⁷. Tanto en el anterior estudio VIRA¹⁰ como en el actual, más del 97% de los aislamientos fueron sensibles a las nuevas fluoroquinolonas ensayadas, levofloxacino y moxifloxacino. En cuanto a la distribución de los valores de la CIM de ciprofloxacino, que constituye un marcador de la sensibilidad a otras fluoroquinolonas, tampoco no se observa incremento. El porcentaje de cepas con una CIM ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ fue del 6,9% en 2001 y del 5,8% en 2004.

***S. aureus* resistente a meticilina**

Como ya se ha comentado, la incidencia global de resistencia a meticilina en *S. aureus*, así como la incidencia del patrón de resistencia antibiótica más frecuente, han experimentado un incremento significativo entre los dos períodos estudiados. De lo que se deduce que la presencia de SARM constituye un problema creciente en nuestros hospitales y su erradicación se hace cada vez más difícil. Al igual que otros grupos de trabajo españoles^{6,18}, nosotros no hemos detectado aislamiento alguno de SARM con sensibilidad disminuida a vancomicina o a teicoplanina. Los valores de CIM₉₀ para ambos glucopéptidos se mantienen idénticos en los dos estudios.

La excelente actividad de linezolid frente a SARM mostrada en ambos estudios coincide con la descrita en la bibliografía^{6,19}. A la concentración de 2 $\mu\text{g/ml}$ se logró la inhibición de todas las cepas. La resistencia a gentamicina fue del 30,8%, cifra similar a la notificada recientemente en un estudio multicéntrico¹⁸. Por otra parte, la tasa de resistencia a dicho antibiótico no ha experimentado una variación significativa entre los años 2001 y 2004. Prácticamente todos los aislamientos han sido resistentes a ciprofloxacino, dato que coincide con los comunicados en España por Viudes et al⁶ y Domínguez et al¹⁸.

Estafilococos coagulasa negativos

En concordancia con la bibliografía revisada^{19,20}, los nuevos antibióticos evaluados, quinupristina-dalfopristina

y linezolid han sido activos frente al 100% de las cepas de ECN estudiadas, tanto en el anterior estudio VIRA como en el presente. Sin embargo, con respecto a los glucopéptidos, se aprecia una ligera disminución de su actividad, hecho comunicado en los últimos años por diversos autores^{5,21}. En el primer estudio VIRA¹⁰ se informaba del aislamiento de dos cepas con una CIM para la vancomicina de 4 $\mu\text{g/ml}$; en el presente estudio, además de cuatro cepas con estas características, hemos identificado una cepa con sensibilidad intermedia a teicoplanina y otra resistente a dicho antibiótico.

***E. faecium* resistente a ampicilina**

El incremento progresivo de la resistencia de *E. faecium* a ampicilina y a otros antibióticos, como a rifampicina y de alto nivel a gentamicina, se pone de manifiesto al comparar los resultados de los dos estudios VIRA. Linezolid mantiene su actividad, mientras que disminuye la sensibilidad a vancomicina, ya que en el presente estudio hemos encontrado cuatro cepas resistentes a dicho antibiótico (4,5%), no detectadas en el estudio anterior¹⁰. Queremos señalar que estas cepas (todas del fenotipo vanB) proceden de dos hospitales, lo cual significa que actualmente en la mayoría de nuestros hospitales la prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina es nula o muy baja; situación similar a la de los hospitales europeos⁷ y contraria a la que tiene lugar en Estados Unidos, donde se ha notificado hasta un 50% de *E. faecium* resistentes a vancomicina²². Más del 20% de las cepas fueron resistentes a quinupristina-dalfopristina, cifra similar a la encontrada en el primer estudio VIRA¹⁰. La disminución de sensibilidad a la quinupristina-dalfopristina entre los aislamientos de *E. faecium* resistentes a vancomicina (> 90 al 83%) ha sido comunicada recientemente por Mutnick et al²².

***H. influenzae* resistente a ampicilina**

Los datos aportados por cada uno de los hospitales que participaron en el estudio reflejan una incidencia global de *H. influenzae* resistente a ampicilina del 22,0%, lo que supone una disminución significativa ($p < 0,003$) con respecto a los datos del estudio VIRA realizado en el año 2001¹⁰, en el que esta cifra fue del 29,8%. Esta tendencia a la disminución de la resistencia a ampicilina por producción de betalactamasa en España se ha visto ya reflejada en otros estudios multicéntricos anteriores^{8,23}. No hemos encontrado en el presente estudio cepas resistentes a ampicilina y no productoras de betalactamasa, que sí se comunicaron en el estudio VIRA anterior¹⁰. Tampoco hemos detectado aislamientos resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico o a ciprofloxacino, a diferencia de otros grupos españoles^{8,23}. Por otra parte, las tasas de resistencia a cloranfenicol y a tetraciclina son claramente superiores a las descritas por Alós et al²⁴. La excelente actividad mostrada por telitromicina frente a cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasa coincide con los resultados obtenidos en el estudio de Hoban y Felmingham²⁵.

***E. coli* resistente a ciprofloxacino**

El aumento registrado en la incidencia global de resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* está en concordancia con la bibliografía recientemente publicada en España^{2,26}. Por otra parte, entre los aislamientos de *E. coli* resistentes a

ciprofloxacino se ha descrito una mayor resistencia a otros antibióticos, como gentamicina, trimetoprima-sulfametoxazol y ampicilina^{2,27}. En nuestro estudio se detectan también elevados porcentajes de resistencia a estos antibióticos. Otro dato que queremos señalar, con respecto al primer estudio VIRA, es la tendencia observada en la disminución de las tasas de resistencia a algunos antibióticos y que ha sido significativa para amoxicilina-ácido clavulánico (17,5 al 8,7%; $p < 0,000025$) y cloranfenicol (47,1 al 26,0%; $p < 0,00001$). En un estudio multicéntrico realizado en España²⁶ durante el período 1997-2001, ya se había comunicado la disminución de resistencias a amoxicilina-ácido clavulánico en *E. coli*.

El fenotipo BLEE, según los criterios del NCCLS, se detectó en el 11,3% de las cepas de *E. coli* estudiadas, lo que representa un incremento significativo ($p < 0,00001$) con respecto al estudio del año 2001¹⁰, en el que la incidencia de este fenotipo fue del 1,1%. Diversas publicaciones reflejan la presencia de enterobacterias productoras de BLEE en los hospitales españoles, aunque por el momento en porcentajes poco elevados. La prevalencia de estas cepas de *E. coli* productor de BLEE en los hospitales españoles en el año 2000 oscilaba entre el 0 y el 2,4%³. El porcentaje que hemos detectado en nuestro estudio es un dato preocupante que confirma el hecho, recientemente descrito en la bibliografía, de que la presencia de estas bacterias cada vez es mayor tanto en el medio hospitalario como en la comunidad^{3,28}; se trata, además, de un problema bastante extendido en nuestro país, como lo demuestra el hecho de que en el 60% de los hospitales participantes se aislaron cepas productoras de BLEE. La mayor incidencia de éstas se asocia a la utilización excesiva de antibióticos betalactámicos, especialmente cefalosporinas de amplio espectro. Por otra parte, el tratamiento previo con fluoroquinolonas constituye un factor de riesgo en la adquisición de *E. coli* productor de BLEE²⁸, habiéndose demostrado que existe una asociación estadísticamente significativa entre la resistencia a quinolonas y la producción de BLEE en *E. coli*²⁹. Los carbapenémicos, que constituyen la única opción disponible para el tratamiento de las infecciones por estas bacterias multirresistentes, han mostrado una excelente actividad frente a todos los aislamientos que presentaron el fenotipo BLEE.

P. aeruginosa

Los porcentajes globales de aislamientos de *P. aeruginosa* sensibles a imipenem y meropenem se sitúan en torno al 87-88%, cifras similares a las del estudio anterior¹⁰. El antibiótico más activo ha sido amikacina con el 96,8% de las cepas sensibles. Nuestros datos globales sobre porcentajes de resistencia a ciprofloxacino, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam y tobramicina son similares a los descritos por Sánchez-Romero et al³⁰ en un estudio multicéntrico llevado a cabo en España recientemente. Mientras que las tasas de resistencia a amikacina, aztreonam, cefepima, ceftazidima y gentamicina que hemos encontrado son claramente inferiores. Los patrones de resistencia de *P. aeruginosa* presentan diferencias dependiendo de la localización geográfica, tipo de muestra clínica y la Unidad hospitalaria³¹. Al igual que Friedland et al³¹, hemos comprobado que las tasas de resistencia a algunos antibióticos como piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino y tobramicina fueron menores entre los aislados

de sangre que en los procedentes de tracto respiratorio, orina y piel y tejidos blandos. De las 25 cepas resistentes a imipenem, 22 lo han sido también a meropenem. En este estudio se observa que la resistencia a los carbapenémicos se asocia también con resistencias a otros antibióticos. En concordancia con el trabajo de Higgins et al⁴, la mayor parte de las cepas resistentes a imipenem (87,5%) se inhibieron por amikacina, mientras que alrededor del 50% fueron sensibles a cefepima y piperacilina-tazobactam, y solamente un 37,5% lo fueron a ceftazidima y a ciprofloxacino. Prats et al³² describieron en el año 2002 el primer aislamiento en España de una cepa de *P. aeruginosa* productora de la MBL VIM-2. De las 25 cepas no sensibles a imipenem, una dio positivo el test de sinergia imipenem-EDTA, lo que sugiere la presencia de MBL. Esto implica que, en *P. aeruginosa*, la producción de MBL actualmente no constituye en nuestro medio una causa importante de resistencia a imipenem.

A. baumannii

En general, las elevadas tasas de resistencia observadas en el estudio VIRA del año 2001¹⁰ no han variado significativamente en el presente estudio. Los resultados obtenidos son similares a los descritos en un estudio multicéntrico recientemente publicado en nuestro país por el Grupo Español de Infecciones Hospitalarias (GEIH)⁹, sin embargo en nuestro estudio la actividad de cefepima, ceftazidima y cotrimoxazol ha sido ligeramente superior. Aunque los patrones de resistencia de este microorganismo varían mucho de un hospital a otro, en general las tasas de resistencia a la mayoría de los antibióticos son más elevadas en España⁹ que en otros países. Así, pues, Karlowsky et al³³, en un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos en el período 1998-2001 encontraron que más del 90% de las cepas de *A. baumannii* eran sensibles a imipenem y meropenem, y la sensibilidad a fluoroquinolonas se situaba en torno al 50%. En nuestro estudio se pone de manifiesto la multirresistencia en una parte importante de los aislamientos de *A. baumannii*. Las cepas no sensibles a imipenem (con sensibilidad intermedia más las resistentes) presentan resistencia cruzada con numerosos antibióticos. Más del 98% de estas cepas son resistentes a ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam y gentamicina, más del 50% lo son a amikacina y a ceftazidima, y el 34,6% a ampicilina-sulbactam. Esto nos indica las pocas alternativas disponibles para el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos multirresistentes.

Los datos aportados en este estudio, así como el análisis comparativo efectuado con el estudio VIRA realizado en el año 2001, nos muestran cómo la presencia de determinados microorganismos multirresistentes constituye un problema creciente en nuestros hospitales. Por otra parte, los resultados obtenidos enfatizan la importancia de los sistemas de vigilancia epidemiológica, del control de la utilización adecuada de los antimicrobianos y de la investigación y búsqueda de nuevos fármacos que sean activos frente a estas bacterias resistentes.

Agradecimientos

Deseariamos agradecer la colaboración de Aventis, S.A. en la realización de este trabajo.

Relación de miembros del 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 Central de la Defensa (Madrid), Hospital de Mérida (Mérida), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer (Murcia), Hospital Son Llàtzer (Palma De Mallorca), Hospital Insular de Gran Canaria (Las Palmas De Gran Canaria), Hospital General de las Palmas de Gran Canaria (Dr. Negrín) (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital de Navarra (Pamplona/Iruña), Hospital Clínico (Salamanca), Hospital Clínico 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).

Bibliografía

- Baqueró 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.
- Garau J, Xercavins M, Rodríguez Carballeira M, Gómez Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2736-41.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez Martínez L, Grupo de Estudio de 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.
- Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2002;50:299-301.
- Boisson K, Thouverez M, Talon D, Bertrand X. Characterisation of coagulase-negative staphylococci isolated from blood infections: incidence, susceptibility to glycopeptides, and molecular epidemiology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:660-5.
- Viudes A, Pérez-Bellés C, Tallón P, Cano J, Peñalver MC, Pemán J, et al. Sensibilidad de *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivo a 11 antimicrobianos y revisión de la literatura. Rev Esp Quimioter 2002;15:158-68.
- Schouten MA, Hoogkamp Korstanje JA, Meis JF, Voss A, the European VRE Study Group. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:816-22.
- Marco F, García De Lomas J, García Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernández Mazarrasa C, et al. Antimicrobial Susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3226-8.
- Fernández Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* aislados en hospitales españoles. Estudio multicéntrico nacional: proyecto GEIH-Ab 2000. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:26-71.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez Avial I, Azahares E, Ali Sánchez B, Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20:503-10.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6th ed. Approved standard M7-A6. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth informational supplement. M100-S14. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
- 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.
- Oteo J, Alós JJ, Gómez Garcés 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.
- Cantón E, Montaner M, Pérez-Bellés C, Román J, Moreno R, Igual R, et al. Serotipos y sensibilidad antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en niños del área de Valencia y Castellón: estudio prospectivo multicéntrico. Rev Esp Quimioter 2003;16:412-20.
- Cercenado E, Gómez JA, Bouza E. Is incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* decreasing in Spain? 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2001; abstr. C2-2101; p. 141.
- Cantón R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. J Antimicrob Chemother 2003;52:944-52.
- Domínguez MA, Borraz C, González MP, Rodríguez Baño J, Martín R, REIPI/GEMARA. Sensibilidad antibiótica y características genotípicas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en España (Proyecto SARM 2003 REIPI/GEIH/GEMARA) XI Congreso de la SEIMC [abstr 217]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22(Supl 1):78.
- Betriu C, Redondo M, Boloix A, Gómez 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.
- de Eiff C, Peters G. Comparative *in vitro* activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. J Antimicrob Chemother 1999;43:569-73.
- Del'Alamo L, Cereda RF, Tosin I, Miranda EA, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34:185-91.
- Mutnick AH, Biedenbach DJ, Jones RN. Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis 2003;46:63-8.
- Latorre C, Sanfeliu I, Grupo de Trabajo de Hospitales Comarcales de Cataluña. *Haemophilus influenzae*: características fenotípicas de las cepas aisladas en 12 hospitales catalanes durante un año. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:126-30.
- Alós JJ, Oteo J, Aracil B, Gómez Garcés 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.
- Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2002;50 Suppl S1:49-59.
- García Rodríguez JA, Casal M, Rodríguez F, Grupo de Estudio de Sensibilidad Antibiótica. Evolución de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* (1997-2001). Rev Esp Quimioter 2003;16:421-7.
- Higgins PG, Fluit AC, Hafner D, Verhoef J, Schmitz FJ. Evidence of cross-resistance between ciprofloxacin and non-fluoroquinolones in European Gram-negative clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2002;50:438-40.
- Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez Martínez L, Muniaín MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. J Clin Microbiol 2004;42:1089-94.
- Tolun V, Kückbasımacı Ö, Törümküney-Akbulut D, Çatal Ç, Ang-Küçüker M, Ang Ö. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. Clin Microbiol Infect 2004;10:72-5.
- Sánchez-Romero I, Cercenado E, García Escribano N, García Martínez J, Pérez Parra A, Bouza E, et al. Situación actual de la resistencia a antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en España: Segundo estudio de prevalencia (2003). XI Congreso de la SEIMC [abstr. 133]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22 (Supl 1):84.
- Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, Harm S, Woods GL. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a Multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study, 1995-2000. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;45:245-50.
- Prats G, Miró E, Mirelis B, Poirel L, Bellais S, Nordmann P. First isolation of a carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:932-3.
- Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1681-8.