



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
SOCIOSANITARIAS

"Estudio de la Susceptibilidad Antibiótica
en el Área VII de la Región de Murcia (2011-2014)"

D^a. María Luz Núñez Trigueros

2016

Este trabajo está dedicado a

Mi padre

(porque la vida es lucha)

Agradecimientos

-A mis amigos, que me han soportado durante todo este tiempo y animado a continuar en cualquier circunstancia y momento.

-A mi familia, especialmente a mi madre y sus rosarios.

-A mis amigas Ana B. y, sobre todo, a Inma, sin cuyo entusiasmo y empuje no habría sido capaz de realizar esta tesis.

-A mi Director de Tesis, Prof. Alberto M. Torres Cantero, que se embarcó en la tarea de hacerlo.

-A mi salvador Luis, con el que puedo contar siempre.

-Al Apoyo Estadístico. Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI), Universidad de Murcia (www.um.es/sai), especialmente a Antonio Maurandi, que me ayudó a contrarreloj.

-A mi viejo FIAT 1 y a *Sin Aliento*, sin cuya ayuda no podría dedicarme a la Microbiología Clínica.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

I.1. Concepto de antibioticoterapia

I.2. Evolución histórica

I.2.1. Edad Antigua

I.2.2. Edad Medieval

I.2.4. Siglo XVIII

I.2.5. Siglo XIX

I.2.6. Siglos XX y XXI

I.3. Clasificación de los antimicrobianos

I.3.1. Origen

I.3.2. Efecto antibacteriano

I.3.3. Espectro antibacteriano

I.3.4. Mecanismo de acción

I.3.5. Estructura química

I.3.6. Inhibidores de betalactamasas

I. 4. Mecanismo de acción

I.4.1. Inhibidores competitivos de la biosíntesis de cofactores metabólicos

I.4.2. Inhibidores de la biosíntesis y expresión de los ácido nucleicos

I.4.3. Inhibidores de la biosíntesis proteica

I.4.4. Inhibidores de la función de la membrana citoplasmática

I.4.5. Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular

I.5. Resistencia antimicrobiana.

I.5.1. Concepto

I.5.2. Tipos de resistencia

I.5.2.a. Resistencia intrínseca y resistencia natural

I.5.2.b. Resistencia adquirida

I.5.2.c. Resistencia cruzada y multirresistencia

I.5.2.d. Resistencia inducida o constitutiva

I.5.2.e. Resistencia fenotípica

I.6. Las infecciones hospitalarias o infecciones asociadas a la atención sanitaria.

I.6.1. Situación actual

I.6.2. Microorganismos centinela

I.7. Las infecciones en atención primaria

I.8. Las infecciones globales

I.9. Cooperación internacional

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

MÉTODO DEL ESTUDIO

V.1. Trabajo de campo

V.2. Análisis de los datos estadísticos

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREVIATURAS

Amoxi/Clav- Amoxicilina/ Clavulánico
BNF.- Bacilo gramnegativo No Fermentador
BLEE.- Beta-lactamasa de Espectro Extendido
C1ªG.- Cefalosporinas de 1ª Generación
C2ªG.- Cefalosporinas de 2ª Generación
C3ªG.- Cefalosporinas de 3ª Generación
CDC.- Centers for Disease Control and Prevention
EARS-Net.- European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ERG.- Enterococos resistentes a vancomicina
GM500.- Gentamicimina a altas dosis
IAAS.- Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria
IN.- Infección Nosocomial
MMR.- Microorganismos Multirresistentes
Piper/Tazo.- Piperacilina/Tazobactam
SARM.- *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina
SASM.- *Staphylococcus aureus* Sensible a Meticilina
SCN.- *Staphylococcus* Coagulasa-Negativo
SEGO.- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SEIMC.- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología
Clínica)
ST1000.- Estreptomina a altas dosis
TRI.- Tracto Respiratorio Inferior
Trim/Sulfa.- Trimetoprim/Sulfametoxazol

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Principales grupos de antibióticos.
- Tabla 2. Clasificación y espectro de los antibióticos betalactámicos.
- Tabla 3. Clasificación de quinolonas.
- Tabla 4. Grupos de otros antibióticos con modo de acción y espectro.
- Tabla 5. Año de descripción de las resistencias antimicrobianas.
- Tabla 6. Distribución global de microorganismos aislados en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 7. Distribución de microorganismos aislados en orina en el área VII de la Región Murcia (2011-2014).
- Tabla 8. Distribución de microorganismos aislados en heces en el área VII de la Región Murcia (2011-2014).
- Tabla 9. Distribución de los aislamientos de *Salmonella* spp del área VII de la Región Murcia (2011-2014).
- Tabla 10. Distribución de microorganismos aislados del tracto respiratorio inferior en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 11. Distribución de microorganismos aislados de hemocultivos en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 12. Distribución de microorganismos aislados de líquidos estériles en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 13. Distribución de microorganismos aislados de exudados de herida en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 14. Distribución de microorganismos aislados de exudados oftalmológicos en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 15. Distribución de microorganismos aislados de exudados óticos en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).
- Tabla 16. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2011.
- Tabla 17. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2012.
- Tabla 18. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2013.
- Tabla 19. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2014.

- Tabla 20. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2011.
- Tabla 21. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2012.
- Tabla 22. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2013.
- Tabla 23. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivo aisladas en el área VII de la Región de Murcia. 2014.
- Tabla 24. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de hospital (2011-2014).
- Tabla 25. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de atención primaria (2011-2014).
- Tabla 26. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de urgencias (2011-2014).
- Tabla 27. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de consultas externas (2011-2014).
- Tabla 28. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de hospital (2011-2014).
- Tabla 29. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de atención primaria (2011-2014).
- Tabla 30. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de urgencias (2011-2014).
- Tabla 31. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de consultas externas (2011-2014).
- Tabla 32. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de hospital (2011-2014).
- Tabla 33. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de atención primaria (2011-2014).
- Tabla 34. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de urgencias (2011-2014).
- Tabla 35. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de consultas externas (2011-2014).
- Tabla 36. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de entre *Staphylococcus aureus* procedentes de hospital (2011-2014).
- Tabla 37. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de atención primaria (2011-2014).
- Tabla 38. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de urgencias (2011-2014).

- Tabla 39. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de consultas externas (2011-2014).
- Tabla 40. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedentes de hospital (2011-2014).
- Tabla 41. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedentes de atención primaria (2011-2014).
- Tabla 42. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedentes de urgencias (2011-2014).
- Tabla 43. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedentes de consultas externas (2011-2014).
- Tabla 44. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento (2011).
- Tabla 45. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento (2012).
- Tabla 46. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento (2013).
- Tabla 47. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento (2014).
- Tabla 48. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento (2011).
- Tabla 49. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento (2012).
- Tabla 50. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento (2013).
- Tabla 51. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento (2014).
- Tabla 52. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento (2011).
- Tabla 53. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento (2012).
- Tabla 54. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento (2013).
- Tabla 55. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento (2014).
- Tabla 56. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento (2011).
- Tabla 57. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento (2012).
- Tabla 58. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento (2013).
- Tabla 59. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento (2014).
- Tabla 60. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento (2011).
- Tabla 61. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento (2012).
- Tabla 62. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento (2013).
- Tabla 63. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento (2014).

RESUMEN

Desde el desarrollo de la penicilina, los antimicrobianos han supuesto un gran avance en la medicina moderna, disminuyendo la mortalidad y morbilidad asociadas a infecciones y permitiendo el uso de cirugía, procedimientos invasivos y otros tratamientos imprescindibles hoy día. Muchos son los grupos de antimicrobianos que se han desarrollado con una mejor actividad frente a microorganismos productores de esos cuadros infecciosos. Desafortunadamente, y fundamentalmente por el uso abusivo de antimicrobianos, desde las últimas dos décadas se ha producido un aumento importante de las resistencias a los antimicrobianos que, debido a su rápida adquisición y dispersión, se ha convertido en un grave problema global.

Objetivo. Estudiar la epidemiología de las infecciones del Área de Salud VII de la Región de Murcia.

Método. Utilizamos la base de datos de los sistemas informáticos (Servolab y Gestlab) entre los años 2011-2014 de nuestra área.

Resultados. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, (36,7%, 37%, 39,3% y 41,5%) en los cuatro años de estudio ($p < 0.001$). *Klebsiella pneumoniae* también aumentó su frecuencia desde 6,1% en 2011 a 9,1% en 2014 ($p < 0.001$), situándose desde 2013 por encima de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, hasta entonces los más microorganismos más frecuentes. El mayor número de aislamientos procedieron de muestras de orina, donde *E. coli* también fue el patógeno más frecuente seguido por *K. pneumoniae* desde 2012. Estos dos microorganismos, junto a *Proteus mirabilis* y *E. faecalis* fueron responsables de más del 90% de todos los aislamientos origen urinario. *Salmonella* spp. fue el microorganismo más frecuente en las infecciones gastrointestinales, fundamentalmente el serogrupo B, excepto en 2012, donde el serogrupo C7 se aisló en más ocasiones. En infecciones del tracto respiratorio inferior (TRI), *P. aeruginosa* se aisló en el 30% de los casos, aproximadamente, y junto a *Haemophilus influenzae*, supusieron el 43-47% de todos los aislamientos de origen respiratorio. *Stenotrophomonas matophilia* se aisló en el 7,3% en 2014, al igual que *Streptococcus pneumoniae*. *Staphylococcus epidermidis* disminuyó considerablemente en las bacteriemias (28,3% en 2011 y 15,3% en 2014) ($p < 0.001$), al igual que *S. aureus*.

E. coli, por el contrario, fue el microorganismo más frecuente a partir de 2012. *E. faecalis* se aisló en más ocasiones, desde el 3,7% al 7%, y supone una amenaza para el tratamiento de estas infecciones. *S. aureus* fue el microorganismo más aislado en exudados (30% en 2014), seguido por *E. coli* y *P. aeruginosa* excepto en 2014, donde *K. pneumoniae* supuso hasta el 28% de todas las enterobacterias.

La sensibilidad de *Salmonella* spp a cefotaxima y quinolonas fue casi del 100%. La resistencias a cefotaxima de *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron en ambos casos del 77,5% al 85,5% a lo largo del estudio, y las resistencias a carbapenems fueron menores del 1%. *Enterobacter* spp presentó resistencias elevadas a carbapenems, especialmente *E. aerogenes* (15% en 2014). Por otra parte, meropenem sólo fue activo en el 45%-55% de los casos frente a *Acinetobacter baumannii*. La sensibilidad de *P. aeruginosa* a ceftazidima fue de 84,1%, 91,3%, 84,2% y 86,6% desde 2011 a 2014 y la resistencia a meropenem aumentó hasta el 18,8% al final del estudio.

Desde 2011 a 2014, el 22,4%, 19,8%, 27,2% y 23,4% de los aislamientos de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina (SARM). Linezolid fue activo frente a *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. No se detectaron resistencias a vancomicina ni a daptomicina en ninguna de las bacterias grampositivas aisladas.

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *E. faecalis* fueron menos sensibles en las muestras procedentes de hospital. Los aislamientos de muestras del TRI fueron los que presentaron mayor resistencia antibiótica, en algunos casos con cifras muy elevadas. SARM fue más frecuente en muestras de orina (2011 y 2013) y en TRI (2012 y 2014). En hemocultivos se aisló entre el 11% y 12% desde 2011 a 2013 aunque aumentó su frecuencia en 2014 (21,1%). *Enterococcus* spp elevó su resistencia a aminoglucósidos a altas dosis en hemocultivos durante todo el estudio.

Conclusiones. Las resistencias antimicrobianas aumentaron a lo largo del estudio y han afectado a la mayoría de microorganismos y antibióticos. *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado durante todos los años y *K. pneumoniae* aumentó en cifras globales y muestras de orina, TRI, sangre y exudados. Los aislamientos de SARM se mantuvieron estables aunque aumentaron en 2014 en muestras invasivas. No se aislaron microorganismos resistentes a vancomicina.

ABSTRACT

Since the development of penicillin, antimicrobial agents have been a breakthrough in modern medicine, decreasing the mortality and morbidity associated with infections and allowing the use of surgery, invasive procedures and other essential treatments nowadays. Many antimicrobial agents are being developed with improved activity against those microorganisms producing infectious diseases. Unfortunately, mainly due to the misuse of antimicrobials, since the last two decades there has been a significant increase in antimicrobial resistance that due to rapid acquisition and dispersion, has become a serious global problem.

Objective. The aim of this study was to review the Area de Salud VII Region de Murcia epidemiology.

Method. Servolab and Geslab laboratory information systems were used to obtain the data from 2011 to 2014.

Results. The most frequently isolated microorganism was *Escherichia coli* (36.7%, 37%, 39.3% and 41.5% in the four years of study) ($p < 0.001$). *Klebsiella pneumoniae* increased from 6.1% in 2011 to 9.1% in 2014 ($p < 0.001$), standing since 2013 over *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. Most of isolates were from urine samples. *E. coli* was also the most common pathogen, followed since 2012 by *K. pneumoniae*. These two microorganisms, together with *Proteus mirabilis* and *E. faecalis* were responsible for more than 90% isolates from urine samples. *Salmonella* spp. was the most common microorganism isolated from gastrointestinal infections, mainly serogroup B, except in 2012, where C7 serogroup was isolated more frequently. In infections from the lower respiratory tract (LRT), *P. aeruginosa* was isolated nearly in 30% of cases, and together with *Haemophilus influenzae*, they accounted for 43-47% of all isolates of LRT samples. In 2014, *Stenotrophomonas matophilia* and *Streptococcus pneumoniae* were isolated in 7.3% of

cases. *Staphylococcus epidermidis* bacteremia decreased from 28.3% in 2011 to 15.3% in 2014 ($p < 0.001$) as well as *S. aureus*. *E. coli* was the most frequent microorganism isolated from 2012 to 2014. *E. faecalis*, a threat in severe infections, increased to 7% in 2014. *S. aureus* was the most frequent isolate from exudates samples (30% in 2014), followed by *E. coli* and *P. aeruginosa* except in 2014, where *K. pneumoniae* accounted 28% of all *Enterobacteriaceae*.

Sensitivity to cefotaxime and quinolones was nearly 100% for *Salmonella* spp. *E. coli* and *K. pneumoniae* were 77.5% to 85.5% cefotaxime sensitive throughout the study in both cases. Carbapenem-resistance was less than 1%. *Enterobacter* spp presented high resistance to carbapenems, mainly *E. aerogenes* (15% in 2014). Furthermore, meropenem was only active in 45-55% cases against *Acinetobacter baumannii*. The sensitivity of *P. aeruginosa* to ceftazidime was 84.1%, 91.3%, 84.2% and 86.6% from 2011-2014, and resistance to meropenem increased to 18.8% at the end of the study.

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was isolated in 22.4%, 19.8%, 27.2% and 23.4% from 2011 to 2014. Linezolid was active against *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. No resistance to vancomycin or daptomycin was detected. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, and *E. faecalis* were less sensitive in samples from hospital. Isolates LRT samples were those with higher antibiotic resistance. MRSA was more common in urine samples (2011 and 2013) and LRT samples (2012 and 2014). MRSA was isolated in 11% and 12% of blood cultures from 2011 to 2013, but increased to 21.1% in 2014. *Enterococcus* spp increased resistance to aminoglycosides at high doses in blood cultures throughout the study.

Conclusions. Antimicrobial resistance increased over the study and has affected most microorganisms and antibiotics. *E. coli* was the most frequently isolated microorganism throughout the study, and *K. pneumoniae* increased globally and in urine, LRT, blood and exudates samples. MRSA was stable from 2011 to 2013 but increased in 2014 in invasive samples. No vancomycin-resistant microorganisms were isolated during the study.

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Concepto

A lo largo de la historia, las enfermedades infecciosas han constituido una de las causas más importantes de mortalidad. Durante el siglo XX, la mortalidad por enfermedad infecciosa disminuyó de forma drástica en la población en general, y en la infantil en particular, con el consiguiente incremento en la expectativa de vida. Estos cambios se debieron principalmente a la aparición de los antibióticos y a los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas médico-quirúrgicas (García-Rodríguez 2006; Sevillano 2007).

En 1889 se citó por primera vez la palabra “antibiosis” para referirse al efecto antagónico entre dos seres vivos (Vuillemin) y, ya en 1945, Waksman la describió como “sustancia química producida por microorganismos con capacidad de matar o inhibir el crecimiento de bacterias u otros microorganismos”. Las primeras sustancias con actividad antimicrobiana se sintetizaron en el laboratorio y se denominaron “quimioterápicos”. En 1960, se definieron a los antibióticos como “componentes de origen natural producidos principalmente por microorganismos, fundamentalmente en actinomicetales y hongos, que se caracterizan por una alta actividad frente a otros microorganismos patógenos, baja toxicidad para humanos y animales y resistencia a la inactivación por enzimas y fluidos corporales”. Con las primeras modificaciones de la penicilina en 1959 se inició la era de los semisintéticos o sintéticos (cefalosporinas, aminoglucósidos, lincosamidas...) y la definición se ha modificado a “antimicrobianos”, que son compuestos que incluye a toda sustancia química (quimioterápico) o natural (antibiótico) con efecto antimicrobiano, que actúa a dosis bajas y ejerce su acción molecular frente a un microorganismo (estructura o proceso metabólico), respetando las células del huésped (García-Rodríguez 2006).

Los antimicrobianos ejercen su acción de forma específica sobre algunas estructuras o funciones microbianas que no se encuentran en las células eucariotas. Presentan una toxicidad selectiva y su actividad sobre los microorganismos es superior a la que presentan frente a animales o seres humanos y realizan esta actividad a dosis muy pequeñas, aspectos que las diferencia de otras sustancias como antisépticos y desinfectantes que, si bien poseen gran eficacia antimicrobiana a pequeñas dosis, resultan tóxicos al hospedador y no pueden administrarse por vía general (Ausina 2005). En resumen, un buen antimicrobiano resulta si se consiguen estos requisitos:

- Alta actividad antimicrobiana
- Bajas concentraciones de actuación.
- Mínima toxicidad para el ser humano.

I.2. Evolución histórica

El uso de compuestos orgánicos para el tratamiento de enfermedades infecciosas es conocido desde la antigüedad. El hombre ha sido consciente de la infección desde siempre y, desconociendo la base científica de esa propiedad, se ha aprovechado de la naturaleza para combatir las enfermedades infecciosas utilizando extractos de plantas y hongos en el tratamiento tópico de ciertas infecciones. Como ejemplo, se han encontrado datos de que ya en el paleolítico se lamían las heridas para estimular la presencia de lisozima y utilizaban la cauterización con fuego para detener la infección.

I.2.1. Antiguo Egipto y civilizaciones mesopotámicas

Los egipcios ya establecieron que las enfermedades infecciosas se transmitían por contagio. El papiro de Ebers contiene datos de recetas y fórmulas que abarcan un gran número de materiales. Por ejemplo, aceite de ricino, miel, menta, opio, aloe (sábila); minerales como mirra, hierro, sulfato de cobre magnesio y piedras preciosas pulverizadas finamente (malaquita y crisocola); productos animales como sangre de lagartijos, dientes de cerdo, grasa y excreta de animales, todo ello empleado para la

curación de la infección. Usaban pan fermentado, levadura de cerveza, rábano, ajo y cebolla en las heridas purulentas; cobre en el tracoma y antimonio para la lepra, y el jugo de la adormidera (opio) y la marihuana para adormecer a los pacientes antes de las operaciones quirúrgicas.

Babilonia, Asiria, Palestina y Persia contribuyeron a la prevención de las infecciones y a la preocupación por el ambiente y la sanidad pública. En la Biblia se recogen datos sobre las reglas de Moisés con relación a cómo obtener agua y alimentos sanos y la eliminación adecuada de desperdicios. Se preocupaban fundamentalmente de la higiene personal para evitar las infecciones y usaban el vino como desinfectante. Los sumerios también utilizaban sustancias enmohecidas (soja) para las infecciones cutáneas y arsénico en infecciones venéreas (García-Rodríguez 2006).

I.2.1 Edad Antigua Clásica

Hipócrates negaba el origen sobrenatural de la enfermedad y sostenía que la naturaleza tenía el poder de curar y que el médico podía ayudar por medio de la luz solar, dieta, baños, masajes y fármacos. En sus escritos recogió más de 400 fármacos aunque sólo utilizó un número pequeño de ellos. Entre sus preparados se encontraban emplastos, supositorios, píldoras, pomadas o gargarismos. Dioscórides, médico griego, escribió un tratado de medicina donde describió fármacos como el opio, arsénico y el helecho macho como ténida. Algunas de las 600 sustancias que enumeró se encuentran en la farmacopea de nuestros días. Galeno sostenía que los fármacos debían de utilizarse para antagonizar los síntomas de la enfermedad, y estableció un sistema de medicina y farmacia.

En Roma, Celsus usó mirra y barbarum (Cu y Pb) para tratar varis procesos infecciosos, y ya en el (siglo II d.C.), los romanos usaban bolo arménico con vinagre para la peste y el zumo de limón para evitar la putrefacción.

I.2.2. Edad Media

Los árabes dominaban Asia Menor, África y llegaron hasta España. Absorbieron parte de la medicina de Hipócrates y Galeno e hicieron avanzar en muchas formas la medicina y la farmacia. No sólo contribuyeron con el uso de muchas nuevas plantas, sino que también hicieron estudios importantísimos sobre la composición química de los medicamentos.

En esta Edad, se usaban los remedios descubiertos en épocas anteriores y se enfatizó la prevención de la enfermedad, potenciando las dietas sanas y la higiene personal. Ya en el siglo XI usaban medidas de aislamiento y Paracelso, médico suizo, introdujo remedios nuevos como el azufre y compuestos de mercurio para tratar la sífilis.

La cultura precolombina usaba zarzaparrilla para la sífilis y azufre en infecciones cutáneas. En el Nuevo Mundo, los curanderos se valían de encantamientos y hierbas para curar enfermedades. Al igual que en otros pueblos, su medicina era una mezcla de religión, misticismo, superstición y conocimiento de las propiedades medicinales de distintas sustancias. Los incas utilizaban quinina contra el paludismo (malaria) y la cocaína (extraída de la coca) para aliviar la fatiga y como anestésico; los indios del Brasil empleaban ipecacuana contra la disentería amebiana y los indios americanos sabían de la *cáscara sagrada* como laxante, que sigue siendo utilizada hoy en día.

I.2.3. Siglo XIX

El siglo XIX es el período fundamental en el desarrollo de los antimicrobianos. La microbiología se consideró una disciplina científica y se estableció la etiología de las infecciones con una base experimental, desarrollándose rápidamente sustancias específicas para destruir los microorganismos responsables de esas infecciones. Muchos son los investigadores que han participado en este avance (Spallanzani, Pelletier,

Carventou,...etc), aunque tres son los nombres más importantes en la microbiología y la antibióticoterapia: Louis Pasteur, en el siglo XIX y, ya en el siglo XX, Paul Erlich y Alexander Fleming.

El médico inglés Edward Jenner (1749-1823), usando el contenido de las ampollas de una enferma con viruela vaqueriza, menos cruenta que la humana, desarrolló un método para prevenir la viruela mediante vacunación: en 1779 murieron en Inglaterra 15,000 personas por viruela y en 1823, 44 años después de haberse elaborado la vacuna, sólo murieron 37. Éste fue el comienzo de la erradicación de muchas enfermedades por la vacunación (De Kruif 1983).

En 1820, Pelletier y Carventou aislaron la quinina de la corteza del quino. En 1820 también fue detectada en un colorante, lo que supuso el inicio de la industria de colorantes para la obtención de antimicrobianos. En 1871, el cirujano Lister, usando su orina como caldo de cultivo, comprobó que la presencia de un hongo contaminante (*Penicillium glaucum*) producía la desaparición de algunas bacterias. Usó muchos desinfectantes para la prevención de infecciones quirúrgicas, con elevada toxicidad en uso sistémico, pero disminuyendo las complicaciones de la cirugía (De Kruif 1983)

Louis Pasteur, químico francés (1822-1895), resolvió varias cuestiones desconocidas hasta entonces: En un informe a la Académie des Sciences de París, en 1860 ("*Expériences relatives aux générations dites spontanées*") y en escritos posteriores, desmintió la teoría de la generación espontánea. En 1861, Pasteur publicó otro informe en el que quedaba definitivamente aclarado el origen de los microorganismos, y se abrió la Edad de Oro para su estudio científico, "*formas de vida no observables a simple vista*", como él las denominó. En 1857, trabajando sobre un problema surgido entre los destiladores de vino, cuando en sus cubas la fermentación alcohólica se vio sustituida por una indeseable fermentación láctica, Pasteur demostró que los agentes de la fermentación láctica eran microorganismos. En 1866, en sus *Études sur le vin*, resumió sus hallazgos al respecto, inaugurando la Microbiología Aplicada. Posteriormente, estudiando los agentes de la fermentación butírica, Pasteur

descubrió la presencia de microorganismos capaz de desarrollarse en ausencia de oxígeno, lo que desmentía la creencia de que todas las formas de vida necesitan aire para crecer. Acuñó los términos aerobiosis y anaerobiosis para denominar, respectivamente, a la vida en presencia y en ausencia de oxígeno. (De Kruifj 1983; Pinilla 1988).

En 1870 reconoció la inhibición del crecimiento bacteriano por la interacción con un hongo (*Penicillium*) y en 1877, ya junto a Joubert, observó que bacterias saprófitas podían destruir al bacilo del carbunco o ántrax (*Bacillus anthracis*). En 1879, desarrolló la vacunación como inmunización activa, con microorganismos vivos o atenuados, o pasiva, con microorganismos muertos.

I.2.4. Siglo XX: El origen de la antibiòticoterapia

El mecanismo de acción de los antibiòticos no se conoció de forma científica hasta el siglo XX. Paul Ehrlich (1854-1919), un químico inglés que trabajaba en el laboratorio de Koch. Usaba distintas sustancias para teñir células y conocía el efecto de ciertos colorantes sobre las bacterias, que se unían selectivamente a una parte del núcleo del microorganismo y dejaban incoloras a las células animales. Probando sistemáticamente derivados del atoxilo, un compuesto eficaz contra la tripanosomiasis, Erlich concibió la posibilidad de que algunos de los compuestos de síntesis que la industria química estaba produciendo podían actuar como "balas mágicas", tóxicas para las bacterias pero inocuas para el huésped, y desarrolló un programa racional de síntesis de sustancias nuevas seguido de ensayo de éstas en infecciones experimentales. (De Kruijf 1983; Calvo 2006), iniciándose así la *quimioterapia*, término acuñado por el mismo Ehrlich. En 1909 y 1914, y como resultado de este programa racional de síntesis de nuevas moléculas, desarrolló el salvarsán (compuesto núm. 606) y neo-salvarsán (compuesto núm. 914) como terapéutica contra la sífilis a partir de un colorante. Este colorante contenía arsénico y, aunque el salvarsán presentaba algunos efectos colaterales, fue el único agente disponible contra enfermedades producidas por espiroquetas hasta la purificación de la penicilina.

Después de 1920, nuevamente se inició el proceso creador y surgieron novedades en el terreno de los protozoocidas como la atebrina para el tratamiento del paludismo o de la triparasamida para el combate de la enfermedad del sueño. Domag, en 1928, y siguiendo con el estudio de colorantes y el esquema de Ehrlich, obtuvo la primera sulfamida, el Prontosil Rojo, (1932-1935), activa frente a infecciones estreptocócicas sistémicas pero inactiva sobre bacterias *in vitro* aisladas en el laboratorio. Entre 1938 y 1942 surgieron más de 70 sulfamidas (González 2005).

En la década de 1920, el científico británico Sir Alexander Fleming trabajaba en su laboratorio en el hospital St. Mary en Londres sobre la lisozima presente en humores humanos (sudor, lágrimas, fluido nasal y saliva), y en ciertas plantas y sustancias animales. La lisozima presenta una intensa actividad antimicrobiana, principalmente frente a bacterias no patógenas. Accidentalmente, en 1929, observó que colonias de la bacteria *Staphylococcus aureus* habían sido inhibidas o eliminadas por un moho ambiental que había crecido en la misma placa de Petri. Fleming comprobó que el moho elaboraba una sustancia de crecimiento natural que podía atacar a ciertas bacterias e impedir la vida o su desarrollo. Llamó a esta sustancia penicilina, por el nombre del moho (*Penicillium notatum*) que la produce. Estudió la potencia de la sustancia siguiendo su producción a lo largo del tiempo de cultivo, y observó que no todas las especies bacterianas eran igualmente sensibles a la penicilina. Estableció su espectro antibacteriano *in vitro* frente a algunas bacterias patógenas como las de la gonorrea y otras responsables de meningitis o septicemia, sus escasos efectos colaterales y describió sus inconvenientes, aunque no intuyó su importancia ni utilidad como tratamiento para las enfermedades infecciosas sistémicas. (De Kruifj 1983; McFarlane 1988).

Las dificultades técnicas para su extracción, junto al hecho de que el interés de la época aún estaba centrado sobre las sulfamidas, impidieron la purificación de la penicilina. En 1940, Chain y Florey consiguieron la estabilización de la molécula de la penicilina uniéndola a otras sustancias, comprobándose entonces su gran efectividad

frente a infecciones bacterianas, sobre todo de bacterias grampositivas, y la ausencia de efectos tóxicos para el hombre. En 1941, se administraron 15.000 unidades de penicilina cada 3 horas a un policía enfermo con una sepsis estafilocócica. Aunque el enfermo mejoró rápido y espectacularmente, falleció por no disponer de más dosis sintetizada de penicilina. En 1942, con la ayuda de gobiernos y compañías farmacéuticas, se consiguieron los primeros 100 mg. de penicilina estable para su uso en la segunda guerra mundial a partir de otro moho con mayor capacidad de producción, *Penicillium crysogenum* y ya 1944 se produjo a escala industrial.

En el año 1939, Dubos descubrió la tirotricina como un producto del metabolismo de la bacteria *Bacillus brevis*. Este antibiótico era extremadamente eficaz pero muy tóxico y sólo se podía utilizar en tratamientos locales, y no tuvo mucha repercusión en la terapia antibiótica. En 1944, Waksman y sus colaboradores descubrieron la eritromicina. En 1957, se diseñó el primer aminoglucósido, kanamicina, con una importante actividad frente a bacterias gramnegativas. También fue el comienzo de la combinación de antibióticos como tratamiento y las combinaciones de aminoglucósidos con otros agentes resultaron tener un espectro amplio y potente para controlar infecciones en individuos inmunodeprimidos y con problemas infecciosos complejos. A finales del decenio de 1950, fue sintetizado el metronidazol. A principios de 1970 se descubrió el imipenem y en 1978, Albert-Schonberg y colaboradores fueron los primeros en descubrir la estructura de la tienamicina.

Desde entonces, comenzó una rápida carrera internacional para descubrir sustancias antimicrobianas, tanto naturales como sintéticas por modificación química a partir de ellas, con mayor espectro antimicrobiano y menos toxicidad: nuevas penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, cloranfenicol, tetraciclinas, rifampicinas y otras nos dan una idea del progreso obtenido. A causa del descubrimiento de casi la mitad de los antibióticos que actualmente siguen siendo de uso clínico, el período entre 1950 y 1960 se reconoce como la Edad de Oro del descubrimiento antimicrobiano (García-Rodríguez 2006).

El desarrollo de decenas de nuevos compuestos y sus posteriores modificaciones desde 1950 hasta la década de los años ochenta hizo pensar, erróneamente, que el tratamiento de las principales enfermedades infecciosas bacterianas había quedado resuelto y era algo relegado a la historia, sin imaginar la magnitud de las multirresistencias que se produciría pocos años después. Hoy día, la búsqueda de nuevos antibióticos y síntesis de nuevas moléculas a partir de antimicrobianos ya existentes mediante modificaciones químicas que permitan su empleo clínico continúa, nuevas quinolonas, betalactámicos, cetólidos, oxazolidonas, sinergistinas, carpapenemes o glucopéptidos han sido autorizadas para su uso por la FDA.

I.3. Clasificación de los antimicrobianos

Existen diferentes criterios para agrupar a los antimicrobianos de acuerdo con su origen (antibióticos o quimioterápicos), estructura química, actividad, efecto antimicrobiano o mecanismo de acción. La principal categoría de antibióticos son los antibacterianos, pero se incluyen los fármacos antipalúdicos, antivirales y antiprotozoos.

I.3.1 Su origen

Los antimicrobianos se clasifican por su origen en antibióticos, sustancias naturales producidas por microorganismos y con actividad antimicrobiana, y en quimioterápicos, agentes antimicrobianos obtenidos por síntesis química.

I.3.2. Su efecto antibacteriano

Los antimicrobianos se dividen en bacteriostático y bactericidas. Los antimicrobianos con acción bactericida ejercen una rápida acción letal e irreversible sobre el microbio, sin necesidad de la participación de los mecanismos defensivos del hospedador. Algunos ejemplos son fosfomicina, glucopéptidos, beta-lactámicos, polimixinas, aminoglucósidos, rifamicinas, quinolonas y nitrofurantoína.

Los antimicrobianos con acción bacteriostática inhiben el crecimiento bacteriano pero sin producir la muerte celular inmediata, es un proceso lento. La concentración que alcanzan en el suero y en los tejidos tras la administración de las dosis terapéuticas impide el desarrollo y multiplicación de las bacterias sin destruirlas. Si se elimina el antibiótico, los microorganismos pueden recuperarse y volver a multiplicarse. Con este tipo de antimicrobianos es fundamental la actuación de los mecanismos de defensa del huésped para la curación de la infección. Algunos ejemplos son las tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas, trimetoprim, macrólidos y lincosamidas.

I.3.3. Su espectro describe la actividad antimicrobiana frente a los géneros o especies a los que es efectivo. Los antibacterianos pueden ser de amplio espectro, como cloranfenicol, tetraciclinas, carbapenems y cefalosporinas de 3ª generación, activos frente a un gran número de especies tanto bacterias grampositivas como gramnegativas; de espectro intermedio, cuando su actividad se ve limitada a un determinado número de especies, como los macrólidos; o de espectro reducido, cuando son activos frente a un pequeño número de especies, como es el caso de los glucopéptidos o los monobactámicos.

I.3.4. Según su mecanismo de acción, los antimicrobianos actúan sobre los microorganismos de distinto modo en relación con la estructura que poseen. Cada familia o grupo de antibacterianos tiene una forma característica de actuación:

- a. Inhibición del metabolismo bacteriano.
- b. Bloqueando la actividad o síntesis de ácidos nucleicos.
- c. Inhibiendo la síntesis proteica en su distintas fases.
- d. Actuando sobre la membrana celular, alterando su permeabilidad.
- e. Impidiendo la síntesis de la pared bacteriana.
- f. Inhibiendo las enzimas microbianas inhibidoras de antibióticos.

I.3.5. Su estructura química es la clasificación más utilizada. Se consideran como grupos los beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y

carbapenems), los aminoglucósidos, las quinolonas, los macrólidos, los glucopéptidos, las polimixinas, la fosfomicina, los cetólidos, las estreptograminas, las sinergistinas, las oxazolidinonas, el cloranfenicol, las glicilglicinas, las rifamicinas, los nitroimidazoles y las sulfamidas (Tabla 1).

I.3.6. Inhibidores de las betalactamasas

Debido a la presión antibiótica, pero también microorganismos salvajes como *Klebsiella pneumoniae* frente a la ampicilina, algunas bacterias presentan una serie de enzimas betalactamasas capaces de escindir el anillo betalactámico y destruir a estos antimicrobianos. Para evitarlo, se han desarrollado diferentes asociaciones de antibióticos capaces de fijarse y bloquear a estas enzimas, impidiendo su actividad. Existen tres asociaciones comercializadas actualmente: ácido clavulánico asociado a amoxicilina; sulbactam asociado a ampicilina, y tazobactam asociado a piperacilina, todas ellas con diferente actividad antibetalactamasas.

Tabla 1.- Principales grupos de antimicrobianos	
GRUPOS	ANTIMICROBIANOS
Betalactámicos	Penicilinas; Cefalosporinas; Monobactámicos; Carbapenems
Glucopéptidos	Vancomicina; Teicoplanina
Polimixinas	Polimixina ; Colimicina
Macrólidos	Eritromicina (14 C); Azitromicina (15 C); Espiramicina (16 C)
Cetólidos	Telitromicina; Cetromicina
Lincosamidas	Lincomicina; Clindamicina
Estreptograminas	Quinupristina-Dalfopristina
Aminoglucósidos	Gentamicina; Tobramicina; Amikacina; Estreptomicina
Cloranfenicol	Cloranfenicol; Tianfenicol
Tetraciclinas	Tetraciclina; Doxiciclina; Minociclina
Glicilglicinas	Tigeciclina
Quinolonas	Norfloxacinina; Ciprofloxacina; Levofloxacina
Rifamicinas (Anasamicinas)	Rifampicina; Rifabutina
Nitroimidazoles	Metronidazol
Sulfonamidas	Sulfametoxazol
Diaminopirimidinas	Trimetoprim
Asociaciones	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Inhibidores de betalactamasas	Ácido clavulánico; Tazobactam; Sulbactam
Otros	Fosfomicina; Mupirocina

I.4. Mecanismo de acción de los antimicrobianos

Los antimicrobianos tienen que ofrecer una buena actividad antimicrobiana, bajas concentraciones para su actuación y una mínima toxicidad para el hombre: toxicidad selectiva. Para conseguir esta toxicidad selectiva, los antimicrobianos deben actuar contra estructuras o mecanismos bioquímicos (dianas) de los microorganismos causantes de la infección que no se encuentran en el huésped. Existen varios mecanismos:

I.4.1 Inhibidores competitivos de la biosíntesis de cofactores metabólicos

Las sustancias donantes de electrones son fundamentales en la obtención de moléculas esenciales para los microorganismos (bases púricas y pirimidínicas, aminoácidos,..., etc.) y el ácido fólico es una de ellas. Dos moléculas son fundamentales dentro de la cadena metabólica del ácido fólico, el ácido paraaminobenzoico (PABA), frente al que compiten las sulfamidas, y la dihidrofolatorreductasa, frente a la que compite el trimetoprim por su lugar en la cadena metabólica. En el mercado existe una asociación entre ellas, trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol).

I.4.2. Inhibidores de la biosíntesis y expresión de los ácido nucleicos

Varias actividades se inhiben en relación a las diferentes fases de formación de los ácidos nucleicos: la actividad sobre enzimas que permiten el enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano, como las quinolonas que actúan sobre las topoisomerasas tipo IV; la oxidación y desnaturalización de los ácidos nucleicos, como los nitroimidazoles y los nitrofuranos o la inhibición de la transcripción, como las rifamicinas.

I.4.3. Inhibidores de la biosíntesis proteica

Impiden el correcto funcionamiento de la síntesis de proteínas en todas sus fases: 1) la formación del ARNt, como mupirocina.; 2) la incorporación de la subunidad 50S con la 30S, como las oxazolidinonas; 3) sobre el inicio de la síntesis proteica, fijándose a la subunidad 30S y provocando una lectura errónea del ARNm como los aminoglucósidos, así como las tetraciclinas y las glicilglicinas, que actúan en otro lugar de la síntesis proteica.; 4) sobre la elongación, impidiendo el reconocimiento del codon y el anticodon, como los nitrofuranos y el ácido fusídico; 5) sobre la translocación, fijándose a la unidad 50S en diferentes lugares como cloranfenicol, macrólidos,

cetólidos y lincosamidas; y 6) sobre la salida del nuevo péptido, bloqueando el canal de extrusión como las estreptograminas.

I.4.4 Inhibidores de la función de la membrana citoplasmática

La membrana citoplasmática es otro de los puntos diana de actuación de algunos antimicrobianos, bien incorporando iones al interior de ella (ionóforos), como la tirocidina; formando poros en la misma, como la gramicidina; desestructurando la membrana como los glupopéptidos o produciendo la apertura de canales que permite la entrada y salida de moléculas uniéndose a los esteroides, como las gliciliclinas y los antifúngicos poliénicos (nistatina, anfotericina B).

I.4.5 Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular

La síntesis de la pared celular es compleja. Los péptidoglucanos son componentes heteropoliméricos de la pared y le confieren estabilidad mecánica y rigidez gracias a su entramado con innumerables entrecruzamientos (puentes intercatenarios). Las bacterias grampositivas tienen entre 50 y 100 capas de péptidoglucanos mientras que las gramnegativas poseen una pared mucho más estrecha. La síntesis de los peptidoglucanos se realiza en tres etapas:

- 1ª. Formación de precursores de los péptidoglucanos, N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina, que se produce en el citoplasma celular.
- 2ª. Transporte de dichos precursores al interior de la pared celular.
- 3ª. Ensamblaje de las moléculas de N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina en el péptidoglucano y la posterior fijación del péptidoglucano al ya existente con la finalización de los puentes intercatenarios. Esto se realiza a través de unas enzimas denominadas Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBP).

Existen varios mecanismos de acción de los antimicrobianos que actúan sobre las diferentes etapas en la formación de pared celular: 1) fijación a las PBP impidiendo su funcionamiento, como los betalactámicos (penicilina y derivados); 2) impidiendo la actuación de las enzimas precursoras a nivel del citoplasma, como es el caso de la fosfomicina y la cicloserina; 3) impidiendo la transferencia de las proteínas precursoras a través de la membrana, como la bacitracina; 4) evitando la transpeptidación al impedir la escisión de la última D-ALA del pentapéptido o 5) fijándose a los ácidos lipoteicoicos de la pared de las bacterias grampositivas, como los glucopéptidos.

I.5. Resistencia antimicrobiana

I.5.1. Concepto

Se denomina resistencia antimicrobiana a la disminución o ausencia de sensibilidad de una cepa bacteriana a un antibiótico determinado cuando su crecimiento sólo se inhibe con concentraciones superiores a las que se alcanzan en el lugar de la infección. Es la capacidad microbiana para escapar al tratamiento con determinados antimicrobianos. La resistencia a los antimicrobianos es un proceso natural o adquirido, consecuencia de la capacidad de éstos para la selección de mutantes resistentes, la adquisición de genes de resistencia y el sobrecrecimiento de bacterias intrínsecamente resistentes, favoreciendo su diseminación y sus determinantes antigénicos de la resistencia (Ausina 2005; García-Rodríguez 2006). Si, como consecuencia de ello, el microorganismo consigue sobrevivir a las concentraciones de antimicrobianos que se alcanzan *in vivo*, la resistencia adquiere importancia clínica.

El concepto de resistencia puede abordarse desde varios puntos de vista: genéticos, bioquímicos, fenotípicos y clínicos. En el primer caso, la resistencia está relacionada con genes de resistencia, bien por mutación o por adquisición de otros nuevos a partir de otras bacterias (García-Rodríguez 2006). Se conocen 3 mecanismos genéticos básicos de resistencia: conjugación, transformación o transducción. De todos

ellos, el más importante por su frecuencia y sus consecuencias epidemiológicas es la conjugación. La mayoría de las bacterias contienen genes propios que de forma natural presentan algún tipo de resistencia antimicrobiana.

Desde un planteamiento bioquímico, los microorganismos son capaces de producir y desarrollar mecanismos que inactivan o impiden la actuación del antimicrobiano sobre ellos. Este mecanismo tiene una expresión fenotípica que puede medirse en el laboratorio y tiene gran impacto para el paciente y la sociedad (Cantón 2000a; Cantón 2000b; García-Rodríguez 2006). El estudio fenotípico de la resistencia se mide en términos cualitativos, que determina la supervivencia del microorganismo, y cuantitativos, que determina la concentración mínima inhibitoria (CMI). La CMI se define como la cantidad de antimicrobiano (expresada en mg/ml o en g/l) capaz de inhibir el crecimiento *in vitro* de 10^5 bacterias/ml en condiciones estandarizadas. Se mide mediante las técnicas de antibiograma, con las que se establece de forma cuantitativa la actividad *in vitro* de los antimicrobianos. La determinación de la resistencia fenotípica de las poblaciones sensibles y resistentes no siempre es sencilla ya que con frecuencia existen mecanismos con baja eficiencia o grado de expresión que propician que las poblaciones sensibles y resistentes estén superpuestas, y no se pueda establecer la actividad real del microorganismo. Ciertas moléculas son representativas de un grupo de antibióticos y los resultados obtenidos con estos antimicrobianos pueden ser ampliados a los antibióticos del grupo. Ejemplo, la equivalencia entre la cefalotina estudiada y las restantes cefalosporinas de 1ª generación, ya que el resultado puede deducirse de los resultados de la primera (Cantón 2000a; Cantón 2000b; Mensa 2006).

En última instancia, la sensibilidad o resistencia hay que medirla en términos de eficacia clínica (curación o erradicación de la bacteria), sobre todo cuando se establecen criterios clínicos de resistencia. Tras su administración, los antibióticos y quimioterápicos actúan sobre los microorganismos bloqueando su multiplicación o haciéndolos inviables. Este efecto se produce a determinadas concentraciones del antimicrobiano en los tejidos del organismo humano (Mensa 2006). Cuando se consigue que la concentración de un antibiótico en sangre sea mayor que la CMI frente a un

patógeno causante de una enfermedad infecciosa administrado en dosis no tóxicas, se puede considerar que el antibiótico será capaz de curar la infección y se consideran sensibles. Un microorganismo es sensible cuando la probabilidad de obtener un éxito terapéutico es elevada al elegir un antimicrobiano en el que se ha demostrado una sensibilidad alta en las pruebas de laboratorio (valores de CMI bajos e inferiores a la concentración que alcanza en el lugar de la infección).

Por el contrario, cuando los antimicrobianos no producen efecto sobre ellos en las concentraciones tisulares correspondientes a dosis no tóxicas, se dice que son resistentes. (Ausina 2005). En este caso, una bacteria se considera resistente al elegir como tratamiento de la infección un antimicrobiano en el que se ha demostrado una resistencia en las pruebas del laboratorio (valores de CMI superiores a la concentración alcanzada en el lugar de la infección) y la probabilidad de alcanzar el éxito terapéutico es escasa. Esta correlación es la base de la interpretación del antibiograma, esencial para el buen uso de los antimicrobianos.

Teniendo en cuenta también aspectos farmacológicos y clínicos, varios comités, como el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en Estados Unidos (<http://www.clsi.org>), el European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en Europa (<http://www.escmid.org>) y su homónimo en España, el Comité Español del Antibiograma (CoEsAnt), han definido puntos de corte epidemiológicos o ECOFF (Epidemiological Cut Off Values) para establecer categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente) que predicen la probabilidad de éxito o de fracaso terapéutico al emplear un determinado antimicrobiano. Según el CLSI, una cepa bacteriana es para un determinado antibiótico:

- Sensible, si existe una buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual.
- Intermedia, cuando el éxito terapéutico es imprevisible. Se puede conseguir efecto terapéutico en ciertas condiciones (fuertes concentraciones locales o con aumento de la posología).

- Resistente, si la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. No es de esperar ningún efecto terapéutico.

I.5.2- Modos de resistencia

I.5.2 a- Resistencia intrínseca y natural

Existen diferentes modos bacterianos de resistencia. La resistencia intrínseca se define como la insensibilidad inherente de la práctica totalidad de las cepas que constituyen un grupo, género o especie bacteriana al efecto inhibitor o letal de un antimicrobiano. Este hecho se puede deber a características particulares del antimicrobiano o de la bacteria que impiden el acceso al lugar específico de acción, o a un cambio en la diana de actuación, generando un modo natural de resistencia. Un buen ejemplo es la resistencia de las enterobacterias a los glucopéptidos, diseñados para actuar sobre la pared de microorganismos grampositivos, y que, debido al gran tamaño de estas moléculas, no pueden atravesar la pared celular de las bacterias gramnegativas. En ocasiones, y de un modo inverso a la resistencia intrínseca, pueden aparecer cepas hipersensibles en aquellos microorganismos con una resistencia intrínseca. Es el caso de *Stenotrophomonas maltophilia* por poseer una enzima que inactiva a los carbapenems. Se han descrito subpoblaciones mutantes que no poseen o expresan esta enzima, inhibiéndose por bajas concentraciones de estos antimicrobianos.

Por otra parte, la resistencia natural o constitucional implica la insensibilidad bacteriana por carecer de la estructura sobre las que actúa el antimicrobiano. Es un carácter constante de todas las cepas de una misma especie. Estas poblaciones se reconocen por la ausencia de microorganismos que se inhiben de forma natural por concentraciones bajas o moderadas de antimicrobianos. Es el caso de las bacterias grampositivas y la polimixina. Este antibiótico actúa sobre la membrana

externa de los gramnegativos, estructura ausente en las bacterias grampositivas (García-Rodríguez 2006).

I.5.2.b.- Resistencia adquirida

La resistencia adquirida es una característica propia de ciertas cepas dentro de una especie bacteriana naturalmente sensible a un antimicrobiano, que se modifican por mutación o adquisición de genes y, de repente, se vuelven resistentes a ese mismo antibiótico. Al contrario que las resistencias naturales o intrínsecas, las resistencias adquiridas son evolutivas y su frecuencia depende a menudo de la utilización de los antibióticos. En el caso de numerosas especies bacterianas, y teniendo en cuenta la evolución de las resistencias adquiridas, el espectro natural de actividad no es ya suficiente para guiar la elección de un tratamiento antibiótico y, en estos casos, se hace indispensable el antibiograma. Es el mecanismo más importante de resistencia bacteriano (Ausina 2005; García-Rodríguez 2006).

I.5.2.c- Resistencia cruzada y multirresistencia

La resistencia cruzada es el fenómeno por el que un microorganismo se hace resistente a un antimicrobiano y presenta resistencia a varios antibióticos dentro de una misma familia, por ejemplo, la resistencia a la oxacilina en los estafilococos que se cruza con todos los β -lactámicos. En ciertos casos puede afectar a antibióticos de familias diferentes (Ejemplo: la resistencia por impermeabilidad a las tetraciclinas se cruza con la resistencia al cloranfenicol y al trimetoprim).

El término multirresistencia o resistencia múltiple se utiliza cuando una cepa bacteriana es resistente a un mínimo de tres antimicrobianos pertenecientes a diferentes familias. Este hecho es

importante en patógenos con gran capacidad de acumular varios mecanismos de resistencia o que albergan unidades de captura génica capaces de integrar genes de resistencia. Un ejemplo importante es *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que frecuentemente se asocia a la resistencia a macrólidos, aminoglucósidos y fluorquinolonas. En términos clínicos, la multiresistencia afecta al criterio de elección del antimicrobiano al interferir en la terapia con 3 o más antibióticos de elección para el tratamiento de una determinada infección (Mensa 2006).

I.5.2 d.-Resistencia inducible y constitutiva

La resistencia inducible es aquella que aparece cuando se pone en contacto el microorganismo y el antimicrobiano. Hasta entonces, los determinantes genéticos bacterianos se controlan por un sistema de regulación que reprime su expresión. Los antimicrobianos o los productos del metabolismo bacteriano disparan el sistema de regulación y este mecanismo, antes controlado, se pone en marcha. Es el caso de la betalactamasa AMPc de *Enterobacter*, capaz de inducirse en presencia de determinados antimicrobianos betalactámicos.

La resistencia constitutiva es aquella en la que el microorganismo no presenta mecanismos de inducción. En los procesos de inducción pueden aparecer mutantes con resistencias constitutivas durante el tratamiento antimicrobiano. Por ejemplo, cepas de *Enterobacter* con la betalactamasa AMPc desreprimida y las cefalosporinas de tercera generación utilizados en monoterapia.

I.5.2.e.-Resistencia fenotípica

La resistencia fenotípica supone el incremento de las CMI de un antimicrobiano frente a un microorganismo por cambios en las

condiciones habituales de crecimiento como en la modificación del pH, la atmósfera de incubación o el incremento del inóculo del microorganismo que reducen su actividad.

I.6. Mecanismos de resistencia

La resistencia antimicrobiana puede producirse por diferentes mecanismos como 1) la disminución de la permeabilidad que dificulta el acceso a la diana; 2) la inactivación o modificación en la estructura del antimicrobiano; 3) la modificación o hiperproducción de la diana antibacteriana; 4) el desarrollo de vías metabólicas que suplan a las inhibidas por el antimicrobiano y 5) la eliminación o expulsión activa del compuesto del interior de la célula.

I.6.1. Alteración de la permeabilidad

I.6.1.a.-Alteraciones de las membranas bacterianas

Fundamentalmente la utilizan las bacterias gramnegativas ya que la membrana externa de su envoltura celular es rica en lípidos e impermeable a las sustancias hidrofílicas. La penetración se realiza por la unión a las proteínas transportadoras de proteínas o por porinas que permiten la introducción en el espacio periplásmico. La disminución de estos dos mecanismos aumenta la resistencia a estos antimicrobianos y, aunque los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un antibiótico, la coexistencia con otro mecanismo, como la hidrólisis enzimática, puede conferirles altos niveles de resistencia, ocasionando fallos terapéuticos.

I.6.1.b.- Alteraciones en la entrada de antimicrobianos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.

I.6. 2. Inactivación o modificación enzimática

Existe una variedad importante de enzimas capaces de inactivar o modificar a una serie de antimicrobianos: hidrolasas como las betalactamasas; fosfotransferasas, sobre aminoglucósidos, macrólidos y rifampicina o adeniltransferasas, sobre aminoglucósidos y lincosaminas; acetilasas, sobre quinolonas son algunos ejemplos de estos mecanismos de resistencia.

I.6.3. Modificación o hiperproducción de la diana de actuación, por la modificación de proteínas ribosómicas, con adquisición de resistencias a aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos; la alteración de los precursores de la pared celular, como la síntesis anormal de residuos de D-alanina-D-lactato en vez D-alanina-D-alanina o la modificación de enzimas esenciales como las PBP.

I.6.4. Desarrollo de vías metabólicas alternativas

Ésto se produce cuando una vía metabólica se ve interferida, produciéndose una mutación que permite obtener el producto final por otra vía nueva. Ej. resistencia a las sulfamidas.

I.6.5. Aumento de la salida de antibióticos y extrusión activa

La resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico que afecta a diferentes grupos de antimicrobianos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol.

I.7. Antimicrobianos de uso clínico más utilizados

Resumimos algunos grupos de antimicrobianos más importantes en la práctica clínica indicando su modo de acción, espectro antimicrobiano y mecanismo de resistencia.

I.7.1. Aminoglucósidos

Todos los antibióticos del grupo de los aminoglucósidos (kanamicina, gentamicina, netilmicina, tobramicina; amikacina y neomicina, entre otros) contienen aminoazúcares ligados a un anillo de aminociclitol a través de enlaces glucosídicos. Se ligan a polisomas ribosomales bacterianos y causan una lectura errónea y terminación prematura de la traducción de ARNm, lo que bloquea la síntesis de proteínas por la disminución en la fidelidad en la traducción de ARNm ribosomal. Estas proteínas defectuosas se insertan en la membrana bacteriana y facilitan el ingreso de los aminoglucósidos. También se produce una fuga de iones que, finalmente, produce la lisis bacteriana.

Aunque casi todos los inhibidores de síntesis proteica son antibióticos bacteriostáticos, los aminoglucósidos son bactericidas y con mucha actividad frente a bacterias gramnegativas aerobias que no eran sensibles a penicilina (enterobacterias y *Pseudomonas*), y frente a algunas bacterias grampositivas. Su actividad frente a micobacterias ha sido esencial. Se usan frecuentemente pero son altamente tóxicos (nefrotoxicidad y ototoxicidad, principalmente). La pérdida de actividad depende de la imposibilidad de entrada del fármaco a la bacteria por una modificación en las porinas de la membrana externa; de la escasa afinidad del antibiótico por el ribosoma bacteriano o por su inactivación por enzimas bacterianas, lo que le confiere resistencia por parte del microorganismo.

I.7.2. Betalactámicos

Son un amplio grupo de diferentes antibacterianos bactericidas que se caracterizan químicamente por la presencia de un anillo betaláctamico, que determina su característica más importantes. Comprende penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenems y a los inhibidores de betalactamasas. Generalmente, poseen otro anillo unido que varía según las diferentes familias. Actúan interfiriendo en la síntesis de la pared en la última etapa de la síntesis del péptidoglicano, teniendo como sustrato o diana las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), enzimas proteicas situadas en la membrana citoplasmática cuya acción es esencial por su actividad transpeptidasa y carboxipeptidasa. Presentan escasa toxicidad directa al actuar sobre la pared celular microbiana, algo que no existe en las células eucariotas animales. Su mecanismo de resistencia viene determinado por la producción de la enzima beta-lactamasa que hidroliza el anillo principal betaláctamico, por la incapacidad del fármaco para alcanzar el sitio de acción o por alteraciones en la estructura de las PBP.

I.7.2 a.-Penicilinas

Fueron los primeros antibióticos naturales descubiertos. Son una gran familia que presenta como rasgo común la presencia de un anillo de ácido 6-Amino penicilánico, logrado por la condensación de la L-Cisteína y la L-Valina (Tabla 2). La primera penicilina, (penicilina G o benzilpenicilina), tenía muchas limitaciones ya que su espectro era de acción reducido y sólo era efectiva contra estreptococos del grupo A y otros cocos grampositivos, e ineficaz con bacterias gramnegativas. Se inactivaba por las penicilinasas bacterianas y era tan sensible a las sustancias ácidas que impedían su administración por vía oral. Posteriormente, se modificó por la sustitución de diferentes elementos de la molécula original, obteniéndose como mayor resistencia a pH ácido y

posibilidad de la administración por vía oral, mayor espectro de acción, aumento de la resistencia a las penicilinasas y mayor persistencia en el suero sanguíneo y otros fluidos corporales. Hay un grupo importante de penicilinas y su espectro de acción es muy amplio: aminocilinas, ureidopenicilinas, oxacilinas, ...etc.

Tabla 2. Clasificación, espectro, mecanismo de acción y mecanismo de resistencia de penicilinas.

Penicilinas	Espectro	Antimicrobiano
Mecanismo acción	Inhibición de la pared bacteriana	
Mecanismo resistencia	Modificaciones PBP, Betalactamasas Disminución de la permeabilidad Bomba de expulsión.	
Penicilinas naturales	Cocos grampositivos	Penicilina G, Penicilina V
Penicilinas resistentes penicilinasas	<i>S.aureus</i> productor betalactamasas	Meticilina, Oxacilina, Cloxacilina
Aminopenicilinas	Cocos grampositivos y microorganismos gramnegativos adquiridos en la comunidad	Ampicilina, Amoxicilina, asociaciones con ácido clavulánico o sulbactam
Carboxipenicilinas, Ureidopenicilinas	<i>P.aeruginosa</i> y microorganismos gramnegativos adquiridos en el hospital	Piperacilina; ticarcilina, piperacilina-tazobactam

I.7.2 b. Cefalosporinas

Este grupo de antimicrobianos betalactámicos se caracteriza porque contiene una cadena lateral derivada del ácido D-Alfa aminoadípico condensada a un anillo Beta-lactámico. Esta estructura les confiere estabilidad en medio ácido y resistencia a las penicilinasas. Las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a como lo hacen las penicilinas (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación, espectro, mecanismo de acción y mecanismo de resistencia de cefalosporinas.

CEFALOSPORINAS	Espectro	Antimicrobiano
Mecanismo acción	Inhibición de la pared bacteriana	
Mecanismo resistencia	Modificaciones PBP Betalactamasas; Disminución de la permeabilidad; Bomba de expulsión.	
Cocos grampositivos	Sensibles a meticilina	Cefazolina(1 ^a),cefalexina(1 ^a), cefadroxilo(1 ^a)
	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina (SARM)	Ceftarolina (5 ^a)
Microorganismos gramnegativos	Enterobacterias	Cefaclor(2 ^a),cefuroxima(2 ^a), cefpodoxima(2 ^a),cefonicid(2 ^a),cefixima(3 ^a), cefotaxima(3 ^a),ceftriaxona(3 ^a),ceftibuteno(3 ^a), cefditorén(3 ^a)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima(3 ^a), cefepime(4 ^a)
	<i>Bacteroides fragilis</i>	Cefoxitina(2 ^a), cefminox(2 ^a)

Su eficacia clínica se correlaciona con la concentración de antibiótico libre 4-5 veces superior a la CMI y la persistencia por encima de ésta durante el 60-70% de intervalo entre dosis consecutivas (actividad tiempo-dependiente) (Mensa 2014). Su administración puede ser por vía oral, intravenosa o intramuscular.

De acuerdo a las modificaciones que presentan los compuestos, se distinguen cuatro tipos de “generaciones” Su espectro de acción depende del diferente tipo de cefalosporina, tanto dentro de la misma generación como entre diferentes generaciones ya que, paulatinamente, las diversas modificaciones moleculares se han dirigido para conseguir tener actividad sobre determinados organismos, tanto grampositivos, como estafilococos o estreptococos, o gramnegativos, como enterobacterias o *Pseudomonas*. Su mecanismo de resistencia es el mismo de todos los

betalactámicos: producción de enzimas betalactamasas, incapacidad del fármaco para alcanzar el sitio de acción y de alteraciones en las PBP.

I.7.2. c- Carbapenems

Imipenem fue el primer carbapenem diseñado en la década de 1950 y posteriormente lo hizo meropenem. Doripenem y ertapenem también se utilizan actualmente en clínica. Su espectro antibiótico es muy amplio. El desarrollo de resistencias se produce por varios sistemas: a) disminución de la permeabilidad en bacterias gramnegativas debido a la pérdida de las porinas de la membrana externa OprD; b) sobreexpresión de bombas que extraen el carbapenem del espacio periplásmico; c) inactivación por betalactamasas de clase B (metaloenzimas), de clase A mediadas por plásmidos (carbapenemasas tipo KPC) o de clase C (sobreexposición de AmpC), y d) producción de PBPs con baja afinidad hacia el carbapenem. Frecuentemente coexisten varios mecanismos de resistencia en el mismo microorganismo.

I.7.3. Glucopéptidos

La vancomicina y la teicoplanina son antimicrobianos bactericidas con actividad limitada a bacterias grampositivas. Son grandes moléculas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular uniéndose firmemente a la porción d-alanil-d-alanina terminal del extremo de las cadenas de pentapéptidos del precursor de la pared celular muramilpentapéptido. Esta unión inhibe la reacción de transglucosidación y evita la incorporación de nuevas subunidades a la pared celular en crecimiento, inhibiendo así la elongación del péptidoglicano. Su espectro incluye estafilococos sensibles y resistentes a meticilina; estreptococos, incluyendo a *Streptococcus pneumoniae* y a *Streptococcus viridans*; enterococos; corinebacterias; *Listeria*; *Bacillus* y bacterias anaerobias como *Clostridium* y *Peptostreptococcus*. La resistencia se debe a la producción de

precursores del péptidoglucano que termina con un lactato en lugar de una alanina, impidiendo la unión del antimicrobiano.

I.7.4. Macrólidos

Este grupo de antimicrobianos se inició con la descripción de la picromina, que se caracteriza por la presencia de una estructura macrolactona en su molécula. El mayor representante de todos es la eritromicina. Se obtuvo en 1952 a partir de *Streptomyces erythreus* y su uso se vio favorecido por su espectro de actividad similar al de la penicilina y ser una buena alternativa en pacientes alérgicos a la misma. Los macrólidos son antimicrobianos que se unen a la porción 50S del ribosoma bacteriano e inhiben la síntesis de proteínas. Existen diferentes moléculas en función del número de átomos de carbono (C) que las constituyen (eritromicina y claritromicina con 14 C, azitromicina con 15 C, y espiramicina y josamicina con 16 C) que actúan en etapas diferentes en el ensamblaje de los aminoácidos según sea su estructura. Se comportan como bacteriostáticos o como bactericidas tiempo-dependiente según su concentración en el medio, el microorganismo, la densidad de población bacteriana y la fase de crecimiento. Ejercen su acción principalmente frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter*, estafilococos y estreptococos. Y son una buena alternativa en pacientes que presentan alergia a los betalactámicos. Su mecanismo de resistencia se produce por la disminución en la penetración del fármaco, la producción de una enzima que impide la unión del medicamento al ribosoma y, rara vez, por la elaboración de enzimas hidrolíticas (García-Rodríguez 2006; Mensa 2014).

I.7.5. Quinolonas

Junto a las sulfamidas, los primeros quimioterápicos obtenidos por síntesis química fueron las quinolonas. Se desarrollaron en 1949 a partir de la degradación de los alcaloides y ahí empezó la síntesis de nuevas moléculas,

aunque no fue hasta 1962 cuando se utilizó en la clínica una de ellas, el ácido nalidíxico. Este antimicrobiano presentaba buena actividad frente a microorganismos gramnegativos, buena tolerancia y altas dosis de concentración en orina, lo que lo hacía un buen tratamiento para las infecciones urinarias. A partir de entonces, se han sintetizado más de 10.000 compuestos dentro del grupo de las quinolonas, aunque por su alta toxicidad no han cumplido los requisitos de las agencias evaluadoras de medicamentos y, prácticamente, sólo se utilizan el ácido pipemídico, el norfloxacin, el ofloxacin, el ciprofloxacino, el levofloxacino y el moxifloxacino.

Las quinolonas son unas de las familias más utilizadas en la clínica, al principio, para las infecciones urinarias (antisépticos urinarios) y, actualmente con la incorporación de flúor en su molécula, para todo tipo de infecciones. Actúan bloqueando la actividad de la ADN-girasa (topoisomerasa II) y de la topoisomerasa IV bacteriana. Son rápidamente bactericidas y en relación directa con la concentración del antibiótico en el medio. Su espectro bacteriano es muy amplio tanto en bacterias grampositivas (estafilococos, enterococos, estreptococos) como en gramnegativas (enterobacterias, pseudomonas, bacterias no fermentadoras, *Chlamydia*, *Haemophilus*, meningococos...). La resistencia ocurre por uno o, generalmente, varios mecanismos: a) mutaciones cromosómicas de los genes que codifican la topoisomerasa II o ADN-girasa (BGN) y la topoisomerasa IV, en BG; b) sobreexpresión de las bombas de extrusión de las quinolonas con pérdidas o no de porinas; c) producción de proteínas *Qnr* que compiten por la unión a la topoisomerasa II; y d) presencia de una enzima que inactiva norfloxacina y ciprofloxacina.

I.7.6. Rifamicinas (ansamicinas)

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina y rifaximina) se obtuvieron en 1965 por síntesis química mediante la incorporación de varios radicales a partir de la rifamicina B de *Streptomyces mediterranei*. Su actividad es

mayoritariamente bactericida. Inhiben la ARN-polimerasa ADN-dependiente de la bacteria y son activas frente a bacterias grampositivas, cocos gramnegativos y micobacterias. Su resistencia natural se debe a cambios en la ADN-polimerasa codificados por mutaciones cromosómicas que se producen con rapidez si se utilizan en monoterapia, por lo que se aconseja la asociación a otros antimicrobianos. En menor frecuencia, la resistencia se debe a la síntesis de proteínas que protegen a la ARN-polimerasa, su duplicación, disminución de la permeabilidad o inactivación de la rifampicina.

I.7.7 Sulfonamidas

Las sulfonamidas (sulfadiazina y sulfamida, entre otros) son antibióticos bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro y eficaces frente a la mayoría de las bacterias grampositivas (incluidos *S. pyogenes*, pero no enterococos) y muchas gramnegativas (*Neisserias*, *H. influenzae* y enterobacterias). También tienen efecto antiparasitario (*Plasmodium* y *Toxoplasma*). Son un análogo del ácido para-amino benzoico (PABA) obtenido por la adición de un radical en sustitución de un hidrógeno de la sulfanilamida, y actúa como un inhibidor competitivo por el acceso a la enzima dihidropterol sintetasa. Esta enzima cataliza la reacción en la que se condensan el PABA y el 2-amino 4-hidroxi 6-hidroximetil dihidropterol pirofosfato para formar ácido dihidropterico, un producto intermedio de la síntesis del ácido tetrafólico (HTF) que origina el ácido fólico. Su mecanismo de resistencia se debe a a) mutación cromosómica, b) transmisión de plásmidos, que determina una superproducción de PABA, c) disminución en la permeabilidad o, d) con mayor frecuencia, una alteración de la enzima diana que muestra menor afinidad por la sulfonamida.

I.7.8. Tetraciclinas

Son antimicrobianos bacteriostáticos que se ligan a una subunidad 30S ribosomal e impiden la llegada del aminoacil ARNt al sitio receptor, inhibiendo la síntesis bacteriana. Tetraciclina, doxiciclina y minociclina son los más importantes. Tienen poca utilización ya que presentan un espectro de acción muy específico, son tóxicos y los microorganismos han adquirido resistencia notablemente. Son activos frente a rickettsias, micoplasmas, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. *Nocardia*, *Leptospira* y uno de los tratamientos de elección frente a microorganismo altamente resistentes como *S. maltophilia*, frente al que minociclina constituye uno de los pocos antimicrobianos activos. En algunas ocasiones, doxiciclina también es activa frente a otros microorganismos resistentes como *A. baumannii*. Presentan resistencia plasmídica cruzada para todas las tetraciclinas y se debe a la disminución del antibiótico en el interior de la bacteria por reducción de la permeabilidad y bombeo hacia el exterior como consecuencia de la superproducción de bombas de extrusión.

Tabla 4. Clasificación, espectro y mecanismo de acción de otros antimicrobianos.

GRUPO	Antimicrobiano	Espectro	Modo acción
Aminoglucósidos	Gentamicina Amikacina Tobramicina	<i>S. aureus</i> , BGN y BGNNF adquiridos comunidad y hospital	Inhiben la síntesis proteica porción 30S ribosomal
Macrólidos	Eritromicina Azitromicina Claritromicina	<i>Haemophilus</i> spp, <i>S.</i> <i>pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> <i>Legionella</i> spp	Inhiben la síntesis proteica porción 50S ribosomal
Lincosamidas	Clindamicina	Anaerobios <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Inhiben la síntesis proteica porción 50S ribosomal
Rifamicinas	Rifampicina	Micobacterias Bacterias grampositivas	Inhiben la ARN- polimerasa
Péptidos	Polimixina B Colistina	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> Otros BGN	Desorganizan la membrana bacteriana
Glucopéptidos	Vancomicina Teicoplanina	Bacterias grampositivas	Inhiben la síntesis de la pared
Fenicoles	Cloranfenicol	Bacterias grampositivas Rickettsias. Chlamydias	Inhiben la síntesis proteica porción 50S ribosomal
Tetraciclinas	Tetraciclina Doxiciclina Minociclina	Bacterias grampositivas, Rickettsias, <i>Chlamydias</i> , BGNNF	Inhibe síntesis proteica porción 30S ribosomal
Quinolonas	Ac. Nalidíxico Norfloxacino	Bacilos gramnegativos	Inhiben ADN-girasa
	Ciprofloxacino Levofloxacino	Bacterias grampositivas Bacterias gramnegativas Micobacterias	

I.8. Las infecciones hospitalarias o infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

El impacto de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), en el pasado denominadas Infecciones Hospitalarias (IH) o Infecciones Nosocomiales (IN), se ha disparado en las últimas décadas (Cant-on 2010; Pujol 2013; EPINE 2014; Herrero 2014). Esto se debe fundamentalmente al incremento de pacientes inmunodeprimidos, el aumento en la vida media humana, el uso de técnicas invasivas y la implantación de dispositivos biomédicos permanentes, como catéteres, sondas y marcapasos, la existencia de dispositivos hospitalarios más complejos e inadecuadas medidas en el control de la infección intrahospitalaria.

La IN, en su definición tradicional, es aquella que aparece a partir de las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario pero en la actualidad se extiende también a la que se relaciona con los cuidados sanitarios en un sentido amplio (residencias, cuidados medios...). Generalmente, las IN afectan a los pacientes más grave, y estas infecciones son unas veces motivo de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y otras consecuencia de la estancia en éstas. Aunque muchos son los microorganismos que se utilizan como microorganismos causantes de IN, los microorganismos clásicamente implicados en las infecciones asociados al cuidado sanitario son *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) o con susceptibilidad disminuida a vancomicina, *E. faecalis* resistentes a vancomicina, *A. baumannii* multirresistente, *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, enterobacterias productoras de BLEE y otros microorganismos portadores de carbapenemasas. (López-Cerero 2013; Olaechea 2010). Son los denominados “microorganismos centinela”.

I.8.1 *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM)

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) es uno de los patógenos nosocomiales de mayor importancia. Es un microorganismo virulento que ocasiona infecciones invasoras y con una mayor mortalidad que las causadas por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM). Los primeros aislamientos de

SARM se comunicaron en 1961, poco tiempo después de comenzar a usar en clínica la meticilina y otras penicilinas resistentes a penicilinasas. En las últimas décadas, su expansión y prevalencia ha aumentado de forma importante en todos los países, convirtiéndose en uno de los patógenos nosocomiales de mayor trascendencia. El aumento de SARM en nuestro país, al igual que en el resto de países, ha sido muy elevado, desde menos del 5% en 1990 al 51% en 2009 (Corbacho 2000; Gobernado 2006, Wilcox 2009; EARS 2012; EPINE 2014). Desde entonces, la incidencia disminuyó y, ya en 2014, el número de SARM en España se ha situado entre el 10% y menos del 25% de los aislamientos procedentes de muestras invasivas. (ECDC 2014).

Su mecanismo de resistencia es cromosómico y afecta a todos los β -lactámicos, incluidos carbapenems. Estructuralmente, tiene pocas diferencias con SASM pero su epidemiología difiere profundamente en términos de colonización, infección y transmisión. La importancia de este microorganismo se debe a su resistencia a múltiples antimicrobianos, no sólo al grupo de β -lactámicos, lo que hace difícil el tratamiento de las infecciones que produce. Como en la mayoría de microorganismos multirresistentes, la aparición de SARM se ha asociado con el uso previo de antimicrobianos como cefalosporinas, macrólidos y, fundamentalmente, quinolonas, que aparecen incluso durante el tratamiento adecuado (Corbacho 2000; Sopena 2002). SARM ocasiona brotes epidémicos en los hospitales y, en muchos casos, se está comportando ya como un microorganismo endémico, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad y del coste hospitalario (CDC 2013). En un estudio llevado a cabo en urgencias a partir de pacientes con alguno de los factores de riesgo descritos, el 15% eran portadores de SARM (Téllez-Castillo 2015). La aparición de SARM en pacientes ingresados en centros de crónicos, residencias sanitarias y otros recursos relacionados con la asistencia sanitaria es cada vez más frecuente, del 17,8% entre 2005 a 2007 (Manzur 2010; Pujol 2011). Y en la última década se están describiendo auténticas infecciones comunitarias por cepas de SARM con características microbiológicas (sensibilidad antimicrobiana, virulencia) y clínicas (infecciones de partes blandas en jóvenes previamente sanos) claramente

diferentes a las cepas de adquisición nosocomial. Recientemente, se está comprobando que estas cepas comunitarias están comenzando a describirse como causantes de infecciones nosocomiales (Moran 2005; Moran 2006; Diederer 2006; Basak 2010; Krishnamurthy 2014).

I.8.2. *Enterococcus faecalis* con resistencia a vancomicina

El género *Enterococcus* ha llegado a ser una causa de infección nosocomial debido a la selección de clones resistentes a la mayoría de los antimicrobianos. *E. faecalis* es la especie aislada más frecuente en muestras clínicas (80-90%) seguida de *Enterococcus faecium* (5-10%), que en los últimos años ha llegado a suponer hasta un 20% de los aislamientos. *Enterococcus* spp es intrínsecamente resistentes a betalactámicos (excepto aminopenicilinas y penicilina), lincosamidas, aminoglucósidos y cotrimoxazol, y han adquirido resistencia a otros grupos de antimicrobianos. A pesar de que se les ha atribuido una escasa virulencia, actualmente son microorganismos de importancia creciente en la infección nosocomial, fundamentalmente en pacientes críticos, quirúrgicos o de áreas como quemados, hematooncológicos y trasplantados.

E. faecalis se aísla en el colon en más del 90% de los individuos sanos y coloniza la cavidad oral, vagina, área perineal, tracto hepatobiliar y tracto respiratorio superior. En pacientes hospitalizados colonizan la piel, las heridas abiertas, las úlceras de decúbito y el equipamiento médico, además del ambiente que rodea a pacientes colonizados o infectados. Causan infecciones urinarias, bacteriemias, infecciones de herida quirúrgica y de quemaduras, úlceras de pie diabético y úlceras de decúbito (Cantón 2013; EARS 2013). En 1988 se describieron las primeras cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV) (Centinkaya 2000). Hay diferentes fenotipos con distinto nivel de resistencia. Los fenotipos más frecuentes son el VanA (alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina) y el VanB (resistencia de moderado a alto nivel a vancomicina pero no a teicoplanina). En ambos casos el fenotipo se debe a un

mecanismo adquirido, inducible y capaz de ser transferido a otros cocos grampositivos, incluyendo *S. aureus*. (Ausina 2005) En España, los ERG son poco frecuentes y la mayor parte de corresponden a *E. faecium* con el genotipo VanA. También se han descrito epidemias debidas a esta especie con el genotipo VanB y a otras por *E. faecalis*, en el que son igualmente más frecuentes esos dos genotipos.

I.8.3 *Acinetobacter baumannii* multirresistente

El género *Acinetobacter* spp. incluye un amplio número de especies entre las que destaca *A. baumannii*-complex por su mayor importancia clínica. Hasta hace algunas décadas las especies de *Acinetobacter*, incluyendo *A. baumannii* complex, se aislaban con poca frecuencia de muestras clínicas. En general, estos microorganismos tienen un bajo poder patógeno y suelen actuar como oportunistas, sobre todo en unidades de cuidados intensivos (Gobernado 2012). Desgraciadamente, *A. baumannii* ha sido capaz de desarrollar resistencia a los antimicrobianos, de persistir en el medio ambiente durante largos períodos y de extenderse a la gran mayoría de los grandes hospitales, donde ha ocasionado graves epidemias y situaciones de endemia (Patterson 1991; Weernin 1995; McDonald 1999; Salas 2002; Salas 2006). Afortunadamente, su importancia en términos de morbilidad y de mortalidad es mucho menor que la de SARM.

Las cepas de *A. baumannii* multirresistente presentan simultáneamente varios mecanismos de resistencia y con gran frecuencia los aislamientos nosocomiales son resistentes a β -lactámicos, incluyendo carbapenems, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y otros antimicrobianos (Paterson 2006; Kempf 2012). Algunas cepas sólo son sensibles a las polimixinas (Go 1997), pero también se han descrito resistencias a estos antimicrobianos lo que deja sin ninguna alternativa terapéutica para las infecciones que ocasionan estos microorganismos (García-Garmendía 1999; EARS 2014).

I.8.4 *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems

P. aeruginosa es la especie de mayor importancia clínica del género *Pseudomonas*. Presenta resistencia natural a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación, tetraciclinas, cloranfenicol, cotrimoxazol o rifampicina, y desarrollan fácilmente mutaciones cromosómicas que incrementan su resistencia para otros antibióticos. Como en el caso de *A. baumannii*, la multiresistencia en *P. aeruginosa* es consecuencia de la expresión de múltiples mecanismos que interactúan de forma sinérgica para incrementar el nivel de resistencia a un antimicrobiano o grupo de antimicrobianos. La combinación de estas múltiples posibilidades se traduce en distintos fenotipos de multiresistencia y, al igual que en otros patógenos nosocomiales, una de las circunstancias más desfavorables es el desarrollo de resistencia a carbapenems, que no necesariamente se acompaña de resistencia a cefalosporinas anti-*Pseudomonas* (ceftazidima o cefepime).

P. aeruginosa posee múltiples factores de virulencia pero la patogenia de las infecciones se relaciona estrechamente con la situación del huésped. Son importantes en este sentido la rotura de la barrera cutáneo-mucosa, los trastornos de la inmunidad humoral y la neutropenia. Aunque el microorganismo no suele formar parte de la flora habitual, puede producirse la colonización a nivel del tracto gastrointestinal y de otras zonas, como faringe, axila y periné. También puede producir la contaminación de productos y equipos hospitalarios, en particular de aquellos que poseen componentes en contacto con la humedad. Sobrevive fácilmente en el ambiente hospitalario y constituye uno de los principales patógenos nosocomiales oportunistas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y grandes quemados. Los principales factores relacionados con la multiresistencia son la gravedad de la infección, el uso de dispositivos invasores, la hospitalización prolongada y la exposición previa a antimicrobianos, en particular como para otras bacterias gramnegativas a β -

lactámicos y a quinolonas (Oliver 2009). *P. aeruginosa* puede producir una amplísima variedad de infecciones, como bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística y neumonía de la comunidad, infecciones urinarias, endocarditis, meningitis, diversas formas de otitis, queratitis y endoftalmitis, osteomielitis, enterocolitis, infecciones perianales, ...,etc. (Mensa 2006).

I.8.5. Enterobacterias portadoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por bacilos gramnegativos capaces de hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro y los monobactámicos, pero no las cefamicinas ni los carbapenems. Son betalactamasas plasmídicas que derivan de otras enzimas con menor espectro hidrolítico y se inhiben por los inhibidores de beta-lactamasas de serina, como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam (Bush 2010). Inicialmente aparecieron en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, aunque otros microorganismos como *Salmonella* spp. también las han adquirido. (Hernández 2003; Hernández 2005; Chen 2011; Qin 2014, Fariñas 2013). Los primeros aislamientos de enterobacterias en España se detectaron en 1988 en *E. coli* y *K. pneumoniae* y, posteriormente, se describieron epidemias de *Salmonella enterica* y *Enterobacter aerogenes*. (Baquero 1988; Fernández-Rodríguez 1988; Cantón 2002, Romero 2005).

El aparato digestivo es el principal reservorio de estas cepas y el principal mecanismo de transmisión de estos microorganismos se produce a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes que a su vez están colonizados (Nicolas-Chanoine 2013; Girlich 2014). Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar colonización o infección por microorganismos productores de BLEE son aquellos que tienen una enfermedad de base grave, estancias prolongadas en el hospital, diferentes

objetos médicos de soporte vital (sonda urinaria, catéteres intravasculares, tubos endotraqueales) y reciben tratamiento antimicrobiano durante períodos prolongados. (Oteo 2006, Chen 201; Oteo 2014; Tacconelli 2014; Valverde 2014). Varios estudios han relacionado el uso de cefalosporinas de amplio espectro, fluoroquinolonas, cotrimoxazol y aminoglucósidos con la adquisición de infección por cepas productoras de BLEE. En el caso particular de las infecciones causadas por *E. coli* productor de CTX-M, los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia incluyen diabetes, uso previo de quinolonas, infección urinaria de repetición, estancias previas en el hospital y edad avanzada (Paterson 2005; Chen 2011b; Qin 2014).

Conocer la epidemiología y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana facilita el desarrollo de guías de terapia empírica, restricción en las prescripciones y en los antimicrobianos, y programas de promoción para mejorar la situación clínica de los pacientes. (Rodríguez-Baño 2007; Rodríguez-Baño 2008). Para ello, se han establecido varios programas de vigilancia y control de la IH. En España se han desarrollado principalmente dos sistemas que miden su epidemiología y su impacto. El Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE) es un estudio de prevalencia que se realiza desde 1980. Su objetivo es determinar la tendencia en las tasas de los IN en los hospitales españoles. Entre 1999 y 2011, la prevalencia de IN alcanzó el 6,3% de las infecciones recogidas en el estudio (EPINE 2012). En 2014, las tasas globales de aislamientos fue del 15,2% *E. coli*, 11,2% *P. aeruginosa* y 10,6% *S. aureus* (35% SARM). Los siguientes microorganismos aislados fueron *K. pneumoniae* (6,6%) y *E. faecalis* (6,5%), microorganismos cada vez más frecuentes en hospitales y con alta mortalidad en algunas infecciones como las producidas por *K.pneumoniae* resistentes a C3^aG.

El Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (ENVIN-UCI) es un sistema dirigido exclusivamente a las UCIs y recoge una descripción de las tasas y la etiología de las principales IN, como la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección urinaria asociada a sondaje uretral y la bacteriemia primaria y secundaria. Aunque las UCIs constituyen menos del

10% del total de camas en la mayoría de los hospitales, más del 20-30 % de todas las IN son adquiridas en estas unidades, con altas tasas de resistencia y mortalidad si se comparan con los otros servicios del hospital, y constituyen uno de sus problemas más importantes. El número de microorganismos multirresistentes asociados a ventilación mecánica ascendió de 506 en 2004 a 923 en 2008 en las UCIs españolas (ENVIN-Helics 2012). SARM se aisló en el 38-37-% en los mismos años y *P. aeruginosa* resistente a carbapenems lo hizo en el 27-28,6% desde 2003 a 2005, con tasas menores en aquellas muestras procedentes del TRI. Sin embargo, *A. baumannii* resistente a carbapenems aumentó desde el 28,6% en 2003 al 58,3% en 2005 (Álvarez-Lerma, 2007).

I.9. Las infecciones en Atención Primaria

Las enfermedades infecciosas son la patología aguda más frecuente en el ambiente extrahospitalario ya que suponen una de cada tres consultas en pacientes adultos y hasta el 75% de las consultas en pediatría (Álvez 2010). En España representan más del 15% de las consultas atendidas en los centros de salud y son una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario (Álvarez 2002). La presencia de infecciones ocasionadas por MMR es un creciente problema de salud de gran importancia en Atención Primaria. La progresiva disminución del tiempo de hospitalización con una mejora en la externalización de los cuidados sanitarios a la comunidad contribuye a que, con una frecuencia cada vez más elevada, encontremos MMR en el medio extrahospitalario con patrones de resistencia similares a los nosocomiales (Mirelli 2003; Campos 2006; Llor 2010).

Según un estudio de la EU, las tasas más elevadas de consumo antibiótico de uso sistémico (90%) se dan en atención primaria y suele hacerse de forma empírica, con frecuencia de manera innecesaria, con la consiguiente contribución a la inducción, mantenimiento y propagación de resistencias bacterianas que complican el tratamiento de los casos más graves (Calvo-Rey 2000; Palop-Larea 2003; Weist 2013; Calvo-Rey

2015). Hasta un 80% de las prescripciones se realizan como tratamiento de diversas afecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Las infecciones de tracto urinario (ITU) siguen en incidencia a los procesos respiratorios, aunque éstas varían según la etapa de la vida y las circunstancias personales de los pacientes (García-Álvarez 2011).

Los motivos más frecuentes de prescripción antibiótica suelen ser las amigdalitis y las faringitis, la mayoría de ellas virales, en las que dicho tratamiento no estaría indicado. Entre las infecciones respiratorias de vías bajas, la más frecuente es la bronquitis aguda (62%), seguida de la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un 20% de los casos y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en un 18% de los episodios. La mayoría de las bronquitis agudas son de origen vírico y no precisan de tratamiento antibiótico, aunque es muy frecuente su utilización como tratamiento de estos cuadros. En las exacerbaciones infecciosas de la EPOC las bacterias principalmente implicadas son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* y la infección vírica es responsable en el 48% de las ocasiones. Con respecto a la NAC, se sigue indicando a *S. pneumoniae* como el agente etiológico más frecuente en todos los ámbitos y regiones, junto a *H. influenzae* y otros microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, etc.), cuyo porcentaje oscila según el medio y la zona geográfica (Oteo 2003^a). Microorganismos menos habituales como *S. aureus*, *P. aeruginosa* y otras enterobacterias son también causantes de exacerbaciones de la EPOC y neumonías, sobre todo cuando coexisten factores epidemiológicos y comorbilidad asociada.

Estos datos justifican el establecimiento de políticas de antibióticos, especialmente en el ámbito extrahospitalario, puesto que éste supone el 92% del consumo de antibióticos en España y el 80% en el ámbito internacional (Campos 2006; Serna 2011; Campos 2012; Weist 2013; Blommaert 2014).

I. 10. Las infecciones globales

Desde hace 70 años, la terapia antimicrobiana ha sido el principal cimiento en la lucha contra las enfermedades infecciosas bacterianas, reduciendo drásticamente la mortalidad asociada pero, ya desde el descubrimiento de los primeros antibióticos, las bacterias han evolucionado para hacerse resistentes a cada antibiótico inicialmente activo frente a ellas. Alexander Fleming, en su discurso de aceptación del Premio Nobel en 1945 (McFarland 1945), puso de manifiesto que conseguir en el laboratorio que las bacterias adquirieran mecanismos de resistencias no era difícil y predijo que el mal uso y las bajas dosis de antibiótico conduciría a la resistencia antibiótica (*“Puede llegar el tiempo en el que la penicilina pueda ser comprada por cualquiera en las tiendas. Existe entonces el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes”*): la resistencia a la penicilina fue descubierta poco tiempo después de su descubrimiento, aunque fue considerada más como una curiosidad que como un hecho clínico de trascendencia. Este desarrollo de resistencias fue ocurriendo rápidamente con el resto de antimicrobianos (Tabla 5).

TABLA 5.- Año de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y año de comunicación de la existencia de cepas resistentes a los mismos.

Antimicrobiano	Año descubrimiento	Uso clínico	Aparición resistencias
Penicilina	1928	1943	1954
Estreptomicina	1944	1947	1956
Tetraciclinas	1946	1942	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1994
Gentamicina	1963	1967	1968
Fluorquinolonas	1978	1982	1985

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multifactorial con implicaciones microbiológicas, a nivel básico y en su vertiente clínico-terapéuticas, epidemiológicas y, en definitiva, de salud pública (Kades 2005). El principal y mayor factor relacionado con el continuo descenso en la efectividad terapéutica y la diseminación de la resistencia es el mal uso y abuso de los antibióticos (Soriano 2001; Bronzawer 2002; Campos 2010; EDCD 2013a). Su utilización ejerce una presión selectiva sobre el antimicrobiano usado y favorece el desarrollo de microorganismos resistentes a su acción. (Lázaro 2006; Martínez-Martínez 2010a; Martínez-Martínez2010b). Los países con un elevado uso de antibióticos, como España y Francia, presentan una tasa elevada de resistencia, mientras que en los países con un uso reducido, como Holanda y Dinamarca, la tasa de resistencia es baja (Paño-Pardo 2011, EDCD 2013b; Wertheim 2013; Bragginton 2014). Según un estudio de la Sociedad Española de Quimioterapia, el 88% de los españoles recibe antibióticos al menos una vez al año.

Según datos de la OMS, las infecciones son la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares (OMS 2014). La presencia de microorganismos multirresistentes (MMR) tiene importantes repercusiones para los pacientes y el sistema sanitario (costes, brotes epidémicos y morbimortalidad). Habitualmente, los pacientes con MMR mantienen una estancia hospitalaria mayor y tienen un peor pronóstico. Según datos de 2011, en la UE mueren 25.000 pacientes al año (5,1 por 100.000 habitantes) como consecuencia de las infecciones causadas por bacterias resistentes y 12.000 en USA (4 por 100.000 habitantes) y conllevan un coste anual estimado en 1.500 millones de euros debido al aumento del gasto sanitario y a las pérdidas de productividad (Evans 2007; Asche 2008; CDC 2013; Llácer 2014).

La rapidez con la que las bacterias se han hecho resistentes ha sido mucho mayor que la de aparición de nuevas familias de antimicrobianos. Hoy día, la lucha de la investigación científica, el descubrimiento de nuevos antibióticos y su desarrollo parece estar perdida frente a la evolución de los patógenos resistentes (Magiorakos 2013; García-Sánchez 2012; Wilcox 2009; Giamarelou 2010). La situación es

particularmente grave porque los antibióticos son ya una herramienta esencial de la medicina moderna donde diferentes intervenciones quirúrgicas, procedimientos invasivos y quimioterapia oncológica no podrían realizarse sin ellos

I.11.- Cooperación internacional

Las resistencias bacterianas constituyen un problema global que afecta tanto a países desarrollados como a países en desarrollo (OMS 2014) Debido a su rápida evolución y dispersión, la cooperación internacional en este ámbito resulta esencial. Para intentar marcar la atención sobre esta situación de crisis mundial, se han desarrollado varios programas desde los últimos años del siglo XX y numerosas organizaciones y agencias gubernamentales están preparando planes de actividades y materiales de comunicación para pacientes, médicos, enfermeras, farmacéuticos, académicos, industriales, científicos, granjeros, veterinarios y público en general (Cornaglia 2004; McNulty 2012; Magill 2014; Reilly 2015). Varios países en Europa han desarrollado programas para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y de consumo con financiación pública. Tal es el caso de Dinamarca (DANMAP www.danmap.org), Países Bajos (NETHMAP, accesible en www.swab.nl), Finlandia (FiRe) o Suecia (SWEDRES).

La red europea de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) EARS-Net es la base de datos supranacional más importante en este ámbito. Recoge información de unos 1.400 hospitales (100 millones de habitantes) procedente de múltiples redes nacionales que envían su información al European Centre for Disease Prevention and Control.

(<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet>)

(ECDC, [http:// www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)) y abarca ocho microorganismos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) causantes de infecciones invasivas, para los que se dispone de información

comparativa de más de 400.000 aislados obtenidos desde 1999. Existe mucha información acerca de la prevalencia de patógenos humanos resistentes, y estos datos muestran que hay diferencias importantes en la proporción de resistencias a diferentes clases de antibióticos en Europa.

El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) es un organismo nacional de EEUU desarrollado para poner en marcha las cuatro acciones esenciales recomendadas para prevenir la resistencia antibiótica. Tanto el CDC como el ECDC recomiendan la recolección y estudio de los pacientes con infecciones por bacterias con resistencias antibióticas y sus características. Ante la preocupación global, la OMS, por primera vez en 2014, elaboró un estudio indicando las medidas y actuaciones para intentar disminuir la mortalidad de las infecciones por microorganismos multirresistentes (OMS 2014). Estas recomendaciones presentan 4 puntos importantes: la vigilancia de los microorganismos resistentes, la recolección de datos sobre el consumo antibiótico, la potenciación de buenas prácticas en el uso antimicrobiano y la investigación científica para la lucha de la resistencia antimicrobiana (Eurosurveillance 2013a; Eurosurveillance 2013b).

Un consorcio de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/es), la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID, (<https://www.escmid.org>) y el Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) (www.rivm.nl) están promoviendo el programa Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR) para obtener información de países de Asia Central y Europa Oriental. Otras redes similares, con diferente grado de desarrollo incluyen RedLAVRA (Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos) y CARTIPS (Community-Acquired Respiratory Tract Infection Pathogen Surveillance, en países de Asia).

Para evitar que se siga propagando la resistencia y mantener la eficacia de los antibióticos, es imprescindible un enfoque global y múltiple y una actuación simultánea en el que participen distintos sectores (medicina, veterinaria, investigación, ganadería,

agricultura, medio ambiente, comercio y comunicación), y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y la Agencia Europea de Medicamentos participan conjuntamente en la vigilancia de la resistencias antibióticas.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El aumento de las resistencias bacterianas es un hecho importante actualmente y supone un motivo de preocupación a nivel mundial por su rápida evolución y dispersión. Uno de los factores más importantes es el mal uso y abuso de los antimicrobianos, lo que ha conllevado a la adquisición de resistencias antibióticas por microorganismos que previamente eran sensibles a estos antibióticos y al aumento en la proliferación de otros más resistentes de modo natural a estos antimicrobianos (Soriano 2001; Kades 2005; Campos 2010).

Desde hace varios años, la OMS viene promulgando la atención sobre el correcto uso de antibióticos y el control de microorganismos multirresistentes (MMR) mediante diferentes campañas relacionadas con la contención de resistencias, la higiene (OMS SALVE VIDAS) o la movilización de la voluntad política ante esta situación (Chatterjee P 2011). Aunque hasta 2014 no declaró su preocupación por esta amenaza global, y elaboró unas recomendaciones para disminuir las infecciones por estos microorganismos: vigilancia de los MMR, recolección de datos sobre el consumo antimicrobiano, potenciación de buenas prácticas en el uso de antibióticos y prevención de las infecciones. En 2015, la Primera Semana Mundial de Concienciación sobre los Antibióticos- “Antibióticos: Manéjalos con cuidado”- tuvo por objeto fomentar la sensibilización sobre la resistencia mundial a los antibióticos y alentar las mejores prácticas entre el público en general, los profesionales de la salud y las instancias normativas para evitar que la resistencia a los antibióticos siga manifestándose y propagándose.

La Estrategia Mundial OMS para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos puso de manifiesto el papel del laboratorio de microbiología como un elemento fundamental para determinar qué microorganismo ha causado la infección y qué antimicrobianos representan opciones terapéuticas eficaces, y para orientar y

evaluar los resultados de las intervenciones realizadas en el control de infecciones por MMR. De estos resultados dependen los profesionales sanitarios clínicos y las autoridades de salud pública.

Como ponen de manifiesto las diversas Agencias y estudios de vigilancia de resistencias antibióticas, existen claras diferencias entre distintos países y áreas dentro de un mismo país respecto a epidemiología microbiana y susceptibilidad antibiótica, y se recomienda la realización de estudios a nivel local en la elaboración de un mapa y poder ajustar más los tratamientos en función del tipo de infección, microorganismo y procedencia.

En nuestra Área existe una Comisión de Infecciones, Profilaxis y Uso Racional de Antimicrobianos que anualmente evalúa las resistencias de nuestra zona para conocer cuáles son los microorganismos relacionados con las enfermedades infecciosas y poder ajustar los tratamientos del modo más eficaz y seguro, intentando un buen uso antimicrobiano. Sin embargo, un estudio más completo relacionando los datos de los diferentes años e intentando establecer los posibles cambios en la etiología y resistencia antimicrobiana a lo largo del tiempo sería de utilidad en la elaboración de guías de antimicrobianos aún más completas y dirigidas, y como punto de inicio para el control de las estrategias y medidas en la vigilancia de MMR.

El propósito de este estudio es recoger y analizar los datos de las resistencias antimicrobianas del Área de Salud VII de la Región de Murcia de un modo exhaustivo a lo largo de 4 años (2011-2014) y poder contribuir al trazado de ese mapa como punto de partida para el control y vigilancia de los microorganismos multirresistentes.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

III. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es conocer la epidemiología y susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en el Área de Salud VII de la Región de Murcia y su evolución a lo largo de 4 años (2001-2014).

1. Describir la epidemiología y la susceptibilidad antibiótica global de los microorganismos procedentes de muestras clínicas del Área de Salud VII de la Región de Murcia (2011-2014).
2. Describir la susceptibilidad antimicrobiana en función de la procedencia de los aislamientos (2011-2014).
3. Describir la susceptibilidad antimicrobiana en función de las muestras clínicas remitidas.

IV. HIPÓTESIS

1. Debido a la presión antibiótica, hay un cambio en la epidemiología de los microorganismos responsables de las infecciones en el Área de Salud VII de la Región de Murcia y de su susceptibilidad antimicrobiana.
2. Los microorganismos aislados en hospital presentan menos sensibilidad a los antibióticos que los de otras procedencias (atención primaria, consultas externas y urgencias).
3. El patrón de sensibilidad antibiótica es diferente en función de la muestra clínica recibida.

MÉTODO DEL ESTUDIO

V. MÉTODO DEL ESTUDIO

El Área de Salud VII de la Región de Murcia está constituida por un hospital de segundo nivel (200-500 camas), el Hospital General Universitario Reina Sofía, y de 11 centros de salud (10 hasta 2014) que atienden a una población de casi 200.000 habitantes. El hospital está provisto de 330 camas, 12 quirófanos y una unidad de cuidados intensivos con 12 boxes, y carece de ciertos servicios como obstetricia, pediatría y cirugías de alto riesgo, además de otros que conllevan largas estancias hospitalarias. El número de ingresos hospitalarios anuales osciló entre 11.771 a 11.542 entre 2011 a 2014, 27 y el de ingresos en urgencias entre 95.188 y 93.090, también durante esos años.

Para este estudio, hemos utilizado las bases de datos de identificación y susceptibilidad antibiótica de todos los microorganismos bacterianos con significación clínica aislados de las muestras recibidas en nuestro laboratorio a lo largo de los años 2011, 2012, 2013 y 2014 (Servolab, Siemens; Gestlab, Cointec Ingenieros y Consultores).

El sistema estadístico de recopilación de datos presenta varias limitaciones. Aunque se intentó que los datos de los microorganismos con el mismo perfil de identificación y de susceptibilidad antibiótica en muestras similares aislados durante el mismo episodio de la enfermedad infecciosa fueran recogidos como un solo caso, (por ejemplo, en estudios de bacteriemias, donde habitualmente se utilizan al menos 2 extracciones seriadas de sangre para mejorar la rentabilidad en el diagnóstico), no fue del todo posible y los microorganismos recogidos no se corresponden estrictamente con el mismo número de pacientes.

Aunque los estafilococos grampositivos coagulasa-negativo (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis*, entre otros) forman parte habitual de la flora cutánea en pacientes sanos, los hemos considerado en aquellas infecciones donde su

acción patógena era posible, como es el caso de bacteriemias mantenidas o infecciones de dispositivos intravasculares o material de prótesis.

Por otra parte, en el estudio del área de exudados, el sistema informático Servolab no es capaz de diferenciar el lugar ni el tipo de heridas: herida quirúrgica, heridas profundas o superficiales, abscesos, exudados,..., etc., lo que conlleva a un cierto desequilibrio en la distribución de los aislamientos dentro de esta área. Otro dato a tener en cuenta es que la procedencia de las muestras del estudio se refiere exclusivamente al origen de la unidad peticionaria. Así, los datos procedentes del ámbito hospitalario no se corresponden necesariamente con infecciones adquiridas durante la estancia intrahospitalaria.

Siguiendo las recomendaciones de la SEIMC para la preparación de informes de sensibilidad antimicrobiana, y con el fin de no producir un sesgo importante en las comparaciones entre aislamientos, los microorganismos estudiados en profundidad son los aislados en un número mayor o igual a 30 (Calvo, 2014). Una excepción la constituye *A. baumannii*, que en 2012 no cumplió ese criterio y se aisló sólo en 24 ocasiones pero debido a la importancia que tiene este microorganismo en las IAAS, lo hemos incluido también en los datos de este año. *C. jejuni*, *U. urealyticum*, micobacterias y bacterias anaerobias, aunque fueron aisladas en más de 30 ocasiones, no se han incluido en el estudio por no haber sido posible la realización del antibiograma al necesitar unos determinados recursos de los que carecíamos en esos años o no estar indicados según los procedimientos de la SEIMC y CLSI.

En 2014, el estudio global de la sensibilidad antibiótica pudo realizarse completamente. No así cuando estudiamos la sensibilidad en función del área (Tablas 16-43) y de la procedencia de los aislamientos (Tablas 44-63), donde los datos de 2014 sólo corresponden a los primeros 10 meses del año (enero-octubre). Esto se debe al cambio entre los diferentes sistemas informáticos, Servolab (Siemens) y Gestlab (Cointec), que tuvo lugar en noviembre de 2014.

V.1 Trabajo de campo

Se han obtenido retrospectivamente los datos de sensibilidad antibiótica correspondientes a los microorganismos aislados de las muestras del Área de Salud VII de la Región de Murcia durante 4 años. Los microorganismos pertenecientes al grupo de levaduras y hongos filamentosos se rechazaron al no tener cabida en el estudio, de igual modo que los aislamientos bacterianos considerados como contaminantes o sin significación clínica tampoco han sido incluidos. Aquellos microorganismos en los que su diagnóstico fue realizado mediante otros métodos diferentes a su cultivo, como la tinción de Gram, visión en fresco o inmunocromatografía, tampoco se incluyeron. Entre otros, es el caso de *Clostridium difficile* y, ya en 2014, decidimos no realizar el cultivo de este microorganismo en el laboratorio junto a la investigación de la toxina, y limitar el estudio de la infección a la producción de la misma (Rodríguez-Pardo 2013).

Las muestras fueron procesadas según las recomendaciones del Clinical Microbiology Procedures Handbook y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). La identificación microbiana presuntiva se realizó según los estándares de la microbiología básica (Balows, 1991; Isenberg, 2004). La identificación definitiva se realizó fundamentalmente con el sistema automático MicroScan WalkAway96 (Siemens, Alemania) y, en los casos en que fue necesario, la identificación se confirmó con el sistema semiautomático MicroScan autoSCAN 4 (Siemens, Alemania). Los paneles utilizados para la identificación fueron los paneles PC31, PC32 y PC42, para cocos grampositivos, y NC50, NC51, NC52, NC69, NC70 y NC71, para bacilos gramnegativos. En aquellos microorganismos de difícil desarrollo (*fastidious growth*) o en los que fue necesario una confirmación microbiológica accesoria, se usó el sistema manual API® (bioMérieux, Francia) con las galerías API® CORYNE, API® 20NE, API® 20Strep, API® NH y API® Rapid ID32A).

Los estudios de susceptibilidad antibiótica se realizaron con los mismos sistemas automáticos utilizados en la identificación microbiológica y con el sistema E-test (bioMérieux, Francia), siguiendo las recomendaciones del CLSI, al igual que la confirmación a estos métodos, -por ejemplo, confirmación de *S. aureus* resistente a meticilina; presencia de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE); test de Hodge,..., etc. (Ardanuy 2011; Pournaras 2010; Cantón 2000a; Cantón 2000b; Tsakris 2010). Los criterios de susceptibilidad antimicrobiana se consideraron de acuerdo con los puntos de corte de cada edición del CLSI (CLSI Ed.2011, 2012; 2013 y 2014)

Para prevenir la infección neonatal por *Streptococcus agalactiae* se investigó la presencia de este microorganismo a partir de exudados vaginales y exudados rectales en mujeres embarazadas de 35 a 37 semanas de gestación (Alós 2013; SEIMC 1999; CDC 1996). Ya que su aislamiento corresponde a una colonización y no a un cuadro infeccioso, no hemos contabilizado estas cifras en la globalidad de microorganismos aislados para no distorsionar la etiología de las infecciones en nuestra área y nos hemos limitado a las cifras que se muestran en la Tabla 6, aunque sí hemos considerados estos aislamientos en el estudio de la susceptibilidad antibiótica, pues nos ayuda a conocer la sensibilidad antimicrobiana de *S. agalactiae* en nuestro entorno.

Los datos fueron recogidos y procesados por el sistema informático Servolab (Siemens) desde enero de 2011 a octubre de 2014. Durante los meses de noviembre y diciembre de 2014 fueron analizados con el sistema Gestlab (Gestlab® v. 6.7, Cointec), instaurado desde esa fecha como sistema de gestión de la unidad.

V.2. Análisis estadístico de los datos

Los datos epidemiológicos fueron analizados mediante contrastes de proporciones y sus intervalos de confianza.

RESULTADOS

RESULTADOS

A. Etiología microbiana

La Tabla 6 muestra el número global de microorganismos bacterianos con significado clínico recuperados en 2011 (6.464), 2012 (7.074), 2013 (7.286) y 2014 (6.712). *E. coli* fue el más frecuente (2370, 2619, 2864, 2786) y el grupo de enterobacterias osciló entre el 56,2% en 2011 al 61,3% en 2014 de los aislamientos de origen urinario. Los bacilos gramnegativos no fermentadores (BNNF) no presentaron apenas variaciones a lo largo de los años, alrededor del 9,2%, y *P. aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente dentro de este grupo, en más del 75% de los aislamientos.

Las bacterias anaerobias supusieron el 3,1% de todos los microorganismos aislados en 2011, y fueron disminuyendo continuamente a lo largo de los años hasta el 1,1% en 2014. Respecto a los microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual, *Ureaplasma urealyticum* aumentó considerablemente su prevalencia (20 a 80 aislamientos) desde 2011 a 2014.

Con el fin de poder estudiar más profundamente la evolución de los aislamientos a lo largo de período, nos hemos centrado en los 10 primeros microorganismos aislados cada año. *E. coli* fue aislado en 2.370 (36,7%), 2.619 (37%), 2.864 (39,3%) y 2.786 (41,5%) ocasiones entre 2011 a 2014, siendo el microorganismo más frecuente en todo el estudio de un modo creciente ($p < 0.001$). *K. pneumoniae* aumentó su número de aislamientos significativamente ($p < 0.001$) desde el 6,1 % en 2011 al 9,1 % en 2014 y fue el segundo microorganismo más aislado detrás de *E. coli* ya desde 2013.

Klebsiella oxytoca ($p < 0.05$), *Morganella morganii* ($p < 0.05$) y *Campylobacter jejuni* ($p < 0.001$) sufrieron un descenso continuo a lo largo del tiempo. *S. aureus*, muy

importante como patógeno y colonizante tanto en infecciones intrahospitalarias como comunitarias, también disminuyó su frecuencia de un modo significativo ($p < 0.05$). Los aislamientos de *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Proteus mirabilis* y *E. cloacae* se mantuvieron con cifras similares a lo largo de estos 4 años.

Tabla 6.- Distribución global de microorganismos aislados en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31	0,5	25	0,4	42	0,6	39	0,6
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	5	0,1	7	0,1	7	0,1	4	0,1
<i>Actinomyces meyeri</i>	-	-	-	-	1	0,0	-	-
<i>Aerococcus viridans</i>	8	0,1	6	0,1	5	0,1	1	0,0
<i>Aeromonas hydrophila</i>	3	0,0	28	0,4	6	0,1	6	0,1
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	27	0,4	37	0,5	36	0,5	24	0,4
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	2	0,0	-	-	-	-	-	-
Bacilos Gram Negativos	1	0,0	3	0,0	6	0,1	3	0,0
Bacilos Gram positivos	5	0,1	5	0,1	3	0,0	-	-
<i>Bacteroides capillosus</i>	2	0,0	6	0,1	4	0,1	1	0,0
<i>Bacteroides distasonis</i>	3	0,0	1	0,0	2	-	1	0,0
<i>Bacteroides fragilis</i>	69	1,1	63	0,9	49	0,7	9	0,1
<i>Bacteroides ovatus</i>	6	0,1	5	0,1	1	0,0	1	0,0
<i>Bacteroides spp.</i>	5	0,1	5	0,1	5	0,1	27	0,4
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	5	0,1	3	0,0	3	0,0	-	-
<i>Brucella melitensis</i>	-	-	-	-	2	0,0	-	-
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	0,0	1	0,0	3	0,0	3	-
<i>Burkholderia pickettii</i>	-	-	-	-	1	0,0	-	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	98	1,5	122	1,7	54	0,7	56	0,8
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1	-	2	-	1	0,0	1	0,0
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	14	0,2	8	0,1	2	0,0	4	0,1
<i>Citrobacter freundii</i>	36	0,6	30	0,4	44	0,6	19	0,3
<i>Citrobacter koseri</i>	65	1,0	75	1,1	68	0,9	59	0,9
<i>Clostridium perfringens</i>	20	0,3	15	0,2	23	0,3	16	0,2
<i>Clostridium ramosum</i>	-	-	1	0,0	-	-	1	0,0
<i>Clostridium septicum</i>	2	0,0	1	0,0	-	-	1	0,0
<i>Clostridium spp.</i>	10	0,2	3	0,0	6	0,1	3	0,0

Tabla 6.- Distribución global de microorganismos aislados en el área VII de la Región de Murcia (2011-

2014). Cont.								
Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Cocos Gram positivos</i>	1	0,0	1	0,0	-	-	-	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0,0	2	0,0	5	0,1	1	0,0
<i>Corynebacterium striatum</i>	2	0,0	5	0,1	3	0,0	1	0,0
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	-	-	-	-	1	0,0	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	35	0,5	40	0,6	37	0,5	40	0,6
<i>Enterobacter agglomerans</i>	3	0,0	5	0,1	8	0,1	5	0,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	137	2,1	144	2,0	153	2,1	114	1,7
<i>Enterococcus durans</i>	3	0,0	3	0,0	3	0,0	2	0,0
<i>Enterococcus species</i>	37	0,6	34	0,5	1	0,0	3	0,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	469	7,3	501	7,1	515	7,1	537	8,0
<i>Enterococcus faecium</i>	60	0,9	72	1,0	78	1,1	68	1,0
<i>Escherichia coli</i>	2370	36,7	2619	37,0	2864	39,3	2786	41,5
<i>Escherichia coli</i> 0157:H7	1	0,0	2	0,0	1	0,0	-	-
<i>Especies fermentadoras</i>	19	0,3	3	0,0	-	-	-	-
<i>Especies no fermentadoras</i>	15	0,2	5	0,1	-	-	-	-
Estreptococos β ta hemolíticos no-A	7	0,1	11	0,2	2	0,0	5	0,1
<i>Streptococcus</i> grupo C	6	0,1	6	0,1	3	0,0	-	-
<i>Streptococcus</i> grupo F	1	0,0	4	0,1	4	0,1	-	-
<i>Flavimonas oryzihabitans</i>	-	-	1	0,0	-	-	-	-
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	3	0,0	2	0,0	1	0,0	-	-
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	-	-	2	0,0	1	0,0	1	0,0
<i>Gemella morbillorum</i>	-	-	3	0,0	3	0,0	2	0,0
<i>Haemophilus spp</i>	-	-	2	0,0	3	0,0	1	0,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	59	0,9	82	1,2	67	0,9	89	1,3
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	37	0,6	60	0,8	42	0,6	52	0,8
<i>Hafnia alvei</i>	1	0,0	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	3	0,0	8	0,1	-	-	1	0,0
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	4	0,1	1	0,0	2	0,0	1	0,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	93	1,4	95	1,3	81	1,1	66	1,0
<i>Klebsiella ozaenae</i>	-	-	-	-	1	0,0	2	0,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	393	6,1	521	7,4	563	7,7	635	9,5
<i>Kluyvera ascorbata</i>	2	0,0	2	0,0	3	0,0	3	0,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	0,0	1	0,0	2	0,0	2	0,0

Tabla 6.- Distribución global de microorganismos aislados en el área VII de la Región de Murcia (2011-

2014). Cont.								
Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Micrococcus luteus</i>	-	-	-	-	-	-	2	0,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	37	0,6	33	0,5	11	0,2	16	0,2
<i>Moraxella spp</i>	-	-	1	0,0	1	0,0	-	-
<i>Morganella morganii</i>	85	1,3	87	1,2	80	1,1	57	0,8
<i>Mycobacterium abscessus</i>	-	-	-	-	2	0,0	4	0,1
<i>Mycobacterium avium complex</i>	2	0,0	7	0,1	3	0,0	4	0,1
<i>Mycobacterium chelonae</i>	6	0,1	4	0,1	1	0,0	-	-
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	6	0,1	5	0,1	5	0,1	3	0,0
<i>Mycobacterium goodii</i>	5	0,1	3	0,0	2	0,0	4	0,1
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	-	-	-	-	1	0,0	1	0,0
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1	0,0	-	-	1	0,0	1	0,0
<i>Mycobacterium spp.</i>	1	0,0	3	0,0	3	0,0	14	0,2
<i>Mycobacterium tuberculosis (complex)</i>	25	0,4	12	0,2	24	0,3	21	0,3
<i>Mycoplasma hominis</i>	5	0,1	6	0,1	3	0,0	4	0,1
<i>Neisseria spp</i>	1	0,0	2	0,0	2	0,0	1	0,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	14	0,2	14	0,2	6	0,1	7	0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	2	0,0	6	0,1	4	0,1	2	0,0
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2	0,0	-	-	1	0,0	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0,0	3	0,0	-	-	1	0,0
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	-	-	19	0,3	7	0,1	4	0,1
<i>Peptostreptococcus spp</i>	33	0,5	20	0,3	-	-	4	0,1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	10	0,2	10	0,1	17	0,2	1	0,0
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	0,0	4	0,1	8	0,1	1	0,0
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	5	0,1	9	0,1	3	0,0	-	-
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	2	0,0	1	0,0	-	-	-	-
<i>Prevotella bivia</i>	1	0,0	3	0,0	3	0,0	-	-
<i>Prevotella buccae</i>	2	0,0	2	0,0	3	0,0	-	-
<i>Prevotella intermedia</i>	1	0,0	3	0,0	-	-	-	-
<i>Prevotella melaninogenica</i>	4	0,1	3	0,0	3	0,0	2	0,0
<i>Prevotella oralis</i>	15	0,2	15	0,2	15	0,2	3	0,0
<i>Proteus mirabilis</i>	198	3,1	186	2,6	229	3,1	200	3,0
<i>Proteus penneri</i>	4	0,1	1	0,0	5	0,1	1	0,0
<i>Proteus vulgaris</i>	17	0,3	11	0,2	19	0,3	9	0,1

Tabla 6.- Distribución global de microorganismos aislados en el área VII de la Región de Murcia (2011-

2014). Cont.								
Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Providencia rettgeri</i>	6	0,1	7	0,1	8	0,1	8	0,1
<i>Providencia stuartii</i>	2	0,0	10	0,1	5	0,1	3	0,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	455	7,0	546	7,7	513	7,0	484	7,2
<i>Pseudomonas spp</i>	8	0,1	7	0,1	5	0,1	6	0,1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2	0,0	5	0,1	2	0,0	1	0,0
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	13	0,2	16	0,2	12	0,2	7	0,1
<i>Rhodococcus equi</i>	1	0,0	-	-	-	-	-	-
<i>Rothia dentocariosa</i>	-	-	-	-	1	0,0	-	-
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	-	1	0,0	5	0,1	5	0,1
<i>Salmonella spp</i>	6	0,1	4	0,1	1	0,0	3	0,0
<i>Salmonella</i> grupo B (4,5)	55	0,9	53	0,7	44	0,6	28	0,4
<i>Salmonella</i> grupo C (7)	6	0,1	48	0,7	2	0,0	3	0,0
<i>Salmonella</i> grupo C (8)	4	0,1	-	-	9	0,1	2	0,0
<i>Salmonella</i> grupo D (9)	37	0,6	36	0,5	22	0,3	11	0,2
<i>Salmonella typhi</i>	-	-	-	-	1	0,0	-	-
<i>Serratia liquefaciens</i>	5	0,1	-	-	8	0,1	3	0,0
<i>Serratia marcescens</i>	49	0,8	35	0,5	60	0,8	45	0,7
<i>Serratia odorifera</i>	1	0,0	2	0,0	3	0,0	1	0,0
<i>Shewanella putrefaciens</i>	1	0,0	1	0,0	-	-	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	39	0,6	23	0,3	57	0,8	40	0,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	489	7,6	532	7,5	532	7,3	447	6,7
<i>Staphylococcus auricularis</i>	8	0,1	1	0,0	11	0,2	11	0,2
<i>Staphylococcus capitis</i>	4	0,1	2	0,0	12	0,2	7	0,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	279	4,3	220	3,1	271	3,7	104	1,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11	0,2	8	0,1	20	0,3	6	0,1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	5	0,1	3	0,0	13	0,2	3	0,0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0,0	4	0,1	47	0,6	35	0,5
<i>Staphylococcus schleiferi</i>	-	-	-	-	5	0,1	2	0,0
<i>Staphylococcus simulans</i>	3	0,0	-	-	6	0,1	1	0,0
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,0	-	-	6	0,1	5	0,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	33	0,5	35	0,5	36	0,5	51	0,8
<i>Strepto. B</i> Hemolítico grupo C	19	0,3	20	0,3	12	0,2	4	0,1
<i>Streptococcus adjacens</i>	-	-	1	0,0	1	0,0	-	-

Tabla 6.- Distribución global de microorganismos aislados en el área VII de la Región de Murcia (2011-

2014). Cont.								
Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	66	1,0	85	1,2	73	1,0	113	1,7
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0,0	-	-	-	-	2	0,0
<i>Streptococcus bovis</i>	20	0,3	19	0,3	25	0,3	20	0,3
<i>Streptococcus constellatus</i>	-	-	9	0,1	-	-	-	-
<i>Streptococcus grupo D</i>	3	0,0	2	0,0	6	0,1	-	-
<i>Streptococcus grupo G</i>	3	0,0	-	-	2	0,0	2	0,0
<i>Streptococcus milleri</i>	6	0,1	6	0,1	5	0,1	-	-
<i>Streptococcus mitis</i>	2	0,0	10	0,1	10	0,1	4	0,1
<i>Streptococcus oralis</i>	-	-	1	0,0	2	0,0	1	0,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	26	0,4	19	0,3	34	0,5	48	0,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	56	0,9	66	0,9	46	0,6	22	0,3
<i>Streptococcus salivarius</i>	3	0,0	3	0,0	5	0,1	5	0,1
<i>Streptococcus sanguis</i>	-	-	3	0,0	2	0,0	1	0,0
<i>Streptococcus viridans</i>	41	0,6	44	0,6	27	0,4	24	0,4
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	20	0,3	21	0,3	36	0,5	80	1,2
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,0	4	0,1	-	-	1	0,0
Total	6464		7074		7286		6712	

Adicionalmente, *Streptococcus agalactiae* se aisló en 473, 573, 548, y 358 ocasiones desde 2011 a 2014, respectivamente.

En las Tablas 7 a 15 se recogen los diferentes aislamientos microbiológicos según el área de estudio y la evolución a lo largo de tiempo. El área con mayor número de aislamientos fue el área de urocultivos, que supuso entre el 48,3 y el 59,6% de los microorganismos aislados entre 2011 y 2014 (Tabla 7). En esta área se recogen todas las muestras de orina recibidas en nuestro laboratorio entre 2011 a 2014, bien por micción espontánea, bien por nefrostomía o a través de sondas urinarias en pacientes con limitaciones para la micción.

Al igual que en el número global de microorganismos aislados, *E. coli* fue el primero en frecuencia seguido de *E. faecalis*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Aproximadamente, estas 4 especies supusieron el 90% de todos los microorganismos

procedentes de muestras de orina. *K. pneumoniae* aumentó el número de aislamientos a lo largo del período y ocupó el segundo lugar tras *E. coli* en 2012, aislándose en el 13,1% de las ocasiones en 2014. *E. faecium* aumentó su número de aislamientos entre el 0,3% de 2011 al 0,9% en 2014 ($p < 0.01$).

Tabla 7.- Distribución de microorganismos aislados en orina en el área VII de la Región Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	-	-	3	0,1	5	0,1
<i>Alcaligenes xylooxidans</i>	3	0,1	2	0,1	2	0,1	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	14	0,4	15	0,4	25	0,7	10	0,3
<i>Citrobacter koseri</i>	45	1,4	48	1,4	47	1,3	49	1,2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	23	0,7	27	0,8	25	0,7	31	0,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	32	1,0	42	1,2	40	1,1	30	0,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	342	11,0	373	10,5	390	10,4	418	10,5
<i>Enterococcus faecium</i>	9	0,3	20	0,6	31	0,8	35	0,9
<i>Escherichia coli</i>	2005	64,2	2177	61,5	2361	63,2	2449	61,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	39	1,2	41	1,2	37	1,0	44	1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	309	9,9	429	12,1	409	11,0	522	13,1
<i>Morganella morganii</i>	32	1,0	37	1,0	31	0,8	31	0,8
<i>Proteus mirabilis</i>	126	4,0	136	3,8	130	3,5	137	3,4
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	-	-	-	-	2	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67	2,1	101	2,9	66	1,8	100	2,5
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,1	7	0,2	7	0,2	9	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	0,4	17	0,5	18	0,5	19	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	0,6	27	0,8	14	0,4	6	0,2
<i>Staph. hominis</i>	-	-	-	-	4	0,1	5	0,1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-	-	-	46	1,2	34	0,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	3	0,1	1	0,0	1	0,0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	41	1,3	40	1,1	48	1,3	61	1,5
Total	3123		3542		3735		3998	

La Tabla 8 muestra los datos correspondientes al área de cultivos de heces. Como indicábamos previamente, no hemos incluido a *C. difficile* por su controvertido papel como causante de la infección gastrointestinal (Rodríguez-Pardo 2013). *Salmonella* fue el microorganismo aislado en más ocasiones a lo largo de los años excepto en 2014, cuando *C. jejuni* fue más el frecuente. Dentro del grupo de salmonellas (Tabla 9), el serogrupo B fue el primero en importancia excepto en 2012, donde el serogrupo C7 fue el más frecuentemente aislado. Esta diferencia se debe a la existencia de un brote epidémico producido por el serogrupo C7 que tuvo lugar durante ese año (Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia 2013).

Tabla8.- Distribución de microorganismos aislados en heces en el área VII de la Región Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013,0		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	1	14	5,1	-	-	1	1,0
<i>Campylobacter jejuni</i>	98	33,7	122	44,7	53	40,2	56	56,0
<i>Escherichia coli 0157:H7</i>	1	0,4	2	0,7	1	0,8	-	-
<i>Salmonella enterica</i>	106	51,2	135	49,5	78	59,1	43	43
Total	207		273		132		100	

Tabla 9.- Distribución de aislamientos de *Salmonella* procedentes de heces en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013,0		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Salmonella Enteritidis</i>	-	-	1	0,4	4	3,0	1	1,0
<i>Salmonella especies</i>	6	2,2	4	1,5	1	0,8	5	5,0
<i>Salmonella</i> grupo B (4,5)	55	20,4	47	17,2	42	31,8	23	23,0
<i>Salmonella</i> grupo C (7)	6	2,2	48	17,6	2	1,5	3	3,0
<i>Salmonella</i> grupo C (8)	4	1,5	-	-	9	6,8	2	2,0
<i>Salmonella</i> grupo D (9)	35	13,0	35	12,8	20	15,2	9	9,0
Total	207		273		132		100	

En la Tabla 10 se reflejan los aislamientos procedentes del tracto respiratorio inferior (TRI). En esta área hemos recogido los datos correspondientes a las muestras de esputo, aspirados bronquiales, lavados broncoalveolares, catéteres telescopados ocluidos y secreciones traqueales. No se han tenido en cuenta los datos correspondientes a *Legionella pneumoniae* ni a otros importantes causantes de neumonías atípicas (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Coxiella burnetti* y *Mycoplasma pneumoniae*), ya que su diagnóstico se realizó por medios diferentes al cultivo (serología e inmunocromatografía), ni los de micobacterias, por necesitar medios de identificación y antibiogramas especiales.

La etiología de los microorganismos implicados fue más amplia que en los otros cultivos de orina y heces. *P. aeruginosa* fue el microorganismo más importante y se aisló en 29,9%; 30,7%; 36,6% y 31% en cada año del estudio, respectivamente. En este área, los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) en su conjunto fueron lo más frecuentemente aislados (34,5%, 37,7%, 47% y 43% en 2011-2014, también respectivamente). El segundo microorganismo aislado en nuestro área de muestras respiratorias fue *H. influenzae*, fundamentalmente en pacientes con bronquiectasias, y junto a *S. aureus* y *E. coli* se mantuvieron aproximadamente en las mismas cifras a lo largo del estudio. *K. pneumoniae* también se aisló en más ocasiones a lo largo de estos años desde 2,8% de 2011 a 5,8% en 2014 (7,1% en 2013) ($p < 0.02$). *S. maltophilia*, aumentó notablemente su número, desde el 1,8% en 2011 al 7,3% en 2014 ($p < 0.001$), probablemente debido al mayor número de pacientes con bronquiectasias, aumento de la estancia hospitalaria y al excesivo consumo de antibióticos de amplio espectro. El número de aislamientos de *A. baumannii* también se elevó levemente pero debido a muestras respiratorias de pacientes procedentes de otras instituciones sanitarias. *Streptococcus pneumoniae* presentó un aumento paulatino de su frecuencia, aislándose casi en el 7% de las ocasiones en 2014 ($p < 0.001$).

Tabla 10.-Distribución de microorganismos aislados en TRI en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	9	2,3	10	2,7	17	3,3	13	2,5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,3	2	0,5	1	0,2	5	1,0
<i>Citrobacter koseri</i>	2	0,5	5	1,3	-	-	3	0,6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,3	2	0,5	3	0,6	1	0,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	2,5	7	1,9	18	3,5	17	3,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	1,8	-	-	-	-	3	0,6
<i>Enterococcus faecium</i>	4	1,0	-	-	-	-	1	0,2
<i>Escherichia coli</i>	42	10,6	40	10,7	40	7,9	49	9,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	51	12,9	58	15,5	57	11,2	64	12,2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	14	3,5	10	2,7	8	1,6	4	0,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9	2,3	8	2,1	11	2,2	6	1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	2,8	15	4,0	37	7,3	31	5,9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	36	9,1	30	8,0	10	2,0	15	2,9
<i>Morganella morganii</i>	3	0,8	2	0,5	1	0,2	2	0,4
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	8	2,1	10	2,0	9	1,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	121	30,6	118	31,5	191	37,5	166	31,7
<i>Serratia marcescens</i>	13	3,3	9	2,4	9	1,8	12	2,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	38	9,6	34	9,1	41	8,1	46	8,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	1,8	8	2,1	24	4,7	39	7,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13	3,3	8	2,1	30	5,9	37	7,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	0,8	1	0,3	1	0,2	-	-
Total	395		375		509		523	

Los datos correspondientes a los cultivos de sangre se presentan en la tabla 11. *S. epidermidis* fue el microorganismo aislado en más ocasiones en 2011 (28,3%), si bien su aislamiento fue disminuyendo a lo largo de los otros años desde el 20,2% en 2011 al, 15,3% en 2014 ($p < 0.001$). Del mismo modo, la frecuencia de *S. aureus* disminuyó desde el 10,7% en 2011 al 7,3% en 2014. Este descenso progresivo ha reducido el papel de los estafilococos como causa de bacteriemias desde casi la mitad de los casos a un tercio de los mismos (46,9% en 2011 y 33,3 % en 2014. Por el contrario, aunque *E. coli* no fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia en 2011 (22%), sí lo fue en el

resto de los años (30%, 28,9% y 28,7%) y, desde 2012, las enterobacterias fueron las principales causantes de las bacteriemias en nuestra área (35,3% en 2011 y 44,1% en 2014). *K. pneumoniae* también se aisló en más ocasiones, alcanzando el 8% de los aislamientos en 2014. Especial mención tiene *E. faecalis*. Se observó un aumento progresivo desde 2011 a 2014 que, aunque no tiene significación estadística, indica una importante tendencia de bacteriemias, frecuentemente de origen urinario, pero también como causa de endocarditis. *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos se encontraron en escasas ocasiones, al contrario que en las infecciones de otras localizaciones donde su implicación fue mayor.

En la Tabla 12 se presentan los datos correspondientes a los líquidos estériles. Hemos incluido líquidos pleurales, sinoviales y articulares, biliares, ascíticos, peritoneales y pericárdicos. También se han incluido líquidos cefalorraquídeos (LCR), debido a su bajo número. El número de aislamientos fue de 82, 86, 69 y 90, según los años correlativos del estudio. *E. coli* fue el microorganismo más aislado en los 3 primeros años del estudio (19, (23,2%); 25 (29,1%); 21 (29,6%) en 2011, 2012 y 2013, respectivamente) pero en 2014, sólo se aisló en 11 ocasiones (12,2%) ($p < 0.02$), al igual que *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y *E. faecium*, aislados con la misma frecuencia. Es importante señalar el aumento de *E. faecalis* y *E. faecium* ($p < 0.02$), cuyo papel patógeno es cada vez mayor por la disminución de la flora acompañante tras el tratamiento antimicrobiano, que conlleva a un importante descenso, fundamentalmente en enterobacterias (59,8% en 2011 y 27,8% en 2014).

Tabla 11.-Distribución de microorganismos aislados de hemocultivos en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0,5	-	-	1	0,2	1	0,3
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2	0,5	-	-	-	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	5	1,3	2	0,7	9	2,2	5	1,7
<i>Bacteroides spp</i>	3	0,8	2	0,7	5	1,2	4	1,3
<i>Citrobacter freundii</i>	4	1,0	-	-	2	0,5	2	0,7
<i>Citrobacter koseri</i>	-	-	-	-	2	0,5	2	0,7
<i>Clostridium spp</i>	-	-	-	-	-	-	3	1,0
<i>Clostridium perfringens</i>	8	2,1	2	0,7	8	1,9	2	0,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	1	0,3	2	0,5	2	0,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	3,1	4	1,4	7	1,7	3	1,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	3,7	16	5,6	26	6,2	21	7,0
<i>Enterococcus faecium</i>	6	1,6	5	1,7	6	1,4	3	1,0
<i>Escherichia coli</i>	84	22,0	86	30,0	116	27,8	86	28,7
<i>Streptococcus grupo C</i>	3	0,8	-	-	-	-	-	0,0
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	2	0,7	1	0,2	-	-
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	-	-	1	0,3	-	-	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,3	2	0,7	7	1,7	3	1,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	5,2	10	3,5	23	5,5	24	8,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,3
<i>Morganella morganii</i>	1	0,3	3	1,0	-	-	2	0,7
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	-	-	-	-	-	2	0,7
<i>Peptostreptococcus spp</i>	4	1,0	1	0,3	3	0,7	-	-
<i>Peptostreptococcus micros</i>	-	-	-	-	2	0,5	1	0,3
<i>Prevotella oralis</i>	-	-	2	0,7	4	1,0	3	1,0
<i>Proteus mirabilis</i>	8	2,1	3	1,0	17	4,1	4	1,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	2,1	19	6,6	6	1,4	10	3,3
<i>Salmonella enteritidis</i>	-	-	-	-	1	0,2	1	0,3
<i>Salmonella grupo B (4,5)</i>	-	-	5	1,7	2	0,5	2	0,7
<i>Salmonella grupo D (9)</i>	1	0,3	1	0,3	2	0,5	1	0,3
<i>Salmonella typhi</i>	-	-	-	-	1	0,2	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	5	1,3	2	0,7	5	1,2	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	41	10,8	28	9,8	37	8,9	22	7,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	108	28,3	58	20,2	80	19,1	48	16,0
<i>Staphylococcus hominis</i>	28	7,3	17	5,9	34	8,1	30	10,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	-	-	1	0,2	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,5	6	2,1	2	0,5	2	0,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	1,3	4	1,4	2	0,5	8	2,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	1,6	5	1,7	4	1,0	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	-	-	-	2	0,3
Total	381		287		418		300	

Tabla 12. Distribución de microorganismos aislados de líquidos estériles en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,2	-	-	-	-	-	-
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	-	-	1	1,2	-	-	1	1,1
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	2,4	5	5,8	5	7,0	4	4,4
<i>Citrobacter freundii</i>	4	4,9	-	-	2	2,8	-	-
<i>Citrobacter koseri</i>	-	-	1	1,2	1	1,4	-	-
<i>Clostridium perfringens</i>	2	2,4	3	3,5	8	11,3	6	6,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	2	2,3	-	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	9,8	7	8,1	2	2,8	4	4,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4,9	5	5,8	5	7,0	11	12,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,2	4	4,7	4	5,6	11	12,2
<i>Escherichia coli</i>	19	23,2	25	29,1	21	29,6	11	12,2
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	-	-	2	2,3	1	1,4	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	9,8	3	3,5	4	5,6	2	2,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3,7	6	7,0	4	5,6	8	8,9
<i>Morganella morganii</i>	3	3,7	-	-	-	-	-	-
<i>Peptostreptococcus spp</i>	2	2,4	5	5,8	1	1,4	2	2,2
<i>Prevotella oralis</i>	1	1,2	2	2,3	1	1,4	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	4	4,9	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4,9	4	4,7	2	2,8	11	12,2
<i>Salmonella</i> grupo B (4,5)	-	-	-	-	-	-	2	2,2
<i>Salmonella</i> grupo D (9)	-	-	-	-	-	-	1	1,1
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	1	1,2	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	7,3	6	7,0	4	5,6	4	4,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	7,3	1	1,2	4	5,6	1	1,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2,4	2	2,3	1	1,4	3	3,3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,2	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,2	1	1,2	-	-	1	1,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	-	-	1	1,4	1	1,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	-	-	2	2,2
<i>Streptococcus mitis</i>	-	-	-	-	-	-	1	1,1
<i>Streptococcus sanguis</i>	-	-	-	-	-	-	3	3,3
Total	82		86		71		90	

La Tabla 13 recoge los aislamientos agrupados en el área de exudados que corresponden a un gran tipo y diferentes muestras de herida (de origen quirúrgico, úlceras, exudados peritoneales...) y abscesos. La etiología infecciosa de estas muestras es muy amplia y suele ser de origen polimicrobiano, al contrario que las infecciones de otras áreas como sangre, orina o heces, donde la infección suele ser producida por un único microorganismo. *S. aureus* fue el microorganismo más frecuente, fundamentalmente en exudados de pie diabético, alcanzando el 30% de todos los casos en 2014 ($p < 0.001$). Globalmente, los bacilos gramnegativos fueron los responsables de la mitad de los aislamientos, principalmente las enterobacterias, ya que *E. coli* fue uno de los primeros microorganismos aislados, desde el 13% en 2011 al 17% en 2014 ($p < 0.001$) y de *K. pneumoniae* (2,9% y 4,3%) ($p < 0.02$). *P. aeruginosa* también aumentó a lo largo del estudio y, junto a *E. coli*, fueron responsables de casi un tercio de los aislamientos. El papel de los microorganismos anaerobios aislados (géneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Fusobacterium*) descendió desde el 10,2% en 2011 al 4% en 2014. *Bacteroides* fue el más frecuente, seguido de *Peptostreptococcus*. Probablemente, este descenso se debió al uso de antimicrobianos de amplio espectro u otros con actividad para bacterias anaerobias de un modo empírico.

Tabla 13. Distribución de microorganismos aislados de exudados de herida en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014 (2011-2014)).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23	1,4	14	0,8	25	1,4	20	1,8
<i>Aeromonas hydrophila</i>	-	-	-	-	-	-	2	0,2
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	13	0,8	24	1,3	16	0,9	3	0,3
<i>Bacteroides fragilis</i>	61	3,8	59	3,2	36	2,0	2	0,2
<i>Bacteroides spp.</i>	17	1,1	15	0,8	8	0,5	24	2,1
<i>Citrobacter freundii</i>	13	0,8	12	0,7	14	0,8	2	0,2
<i>Citrobacter koseri</i>	14	0,9	21	1,1	18	1,0	12	1,1
<i>Clostridium perfringens</i>	20	1,3	15	0,8	11	0,6	10	0,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	9	0,6	5	0,3	6	0,3	6	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	71	4,4	81	4,4	86	4,9	47	4,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	97	6,1	92	5,0	80	4,5	45	4,0
<i>Enterococcus faecium</i>	39	2,4	38	2,1	34	1,9	16	1,4
<i>Escherichia coli</i>	206	12,9	278	15,2	313	17,7	189	16,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	0,3	17	0,9	6	0,3	7	0,6
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	0,2	10	0,5	7	0,4	4	0,4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	33	2,1	41	2,2	21	1,2	12	1,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	2,9	61	3,3	87	4,9	48	4,3
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,1	3	0,2	1	0,1	1	0,1
<i>Morganella morganii</i>	44	2,8	45	2,5	48	2,7	22	2,0
<i>Peptostreptococcus spp</i>	43	2,7	55	3,0	29	1,6	7	0,6
<i>Prevotella spp</i>	21	1,3	22	1,2	19	1,1	2	0,2
<i>Proteus mirabilis</i>	52	3,3	37	2,0	68	3,8	48	4,3
<i>Providencia</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	247	15,5	295	16,1	240	13,5	189	16,9
<i>Salmonella grupo D (9)</i>	1	0,1	-	-	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	26	1,6	16	0,9	38	2,1	22	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	361	22,6	424	23,2	414	23,4	334	29,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	61	3,8	69	3,8	107	6,0	21	1,9
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	0,2	3	0,2	10	0,6	2	0,2
<i>Staphylococcus warneri</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	21	1,3	20	1,1	-	-	6	0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	21	1,3	39	2,1	21	1,2	8	0,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	0,4	6	0,3	2	0,1	1	0,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17	1,1	13	0,7	8	0,5	5	0,4
<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	-	-	-	1	0,1
Total	1596		1830		1773		1121	

Las muestras más importantes relacionadas con el tracto respiratorio superior se han dividido en aquellas de origen oftalmológico y de origen ótico. Las infecciones faríngeas son fundamentalmente víricas y, en aquellas bacterianas, el microorganismo aislado en casi todas ellas fue *S. pyogenes*. En la tabla 14 se recogen los microorganismos aislados de las muestras de origen oftalmológico (exudados conjuntivales, raspados corneales, humor vítreo, humor acuoso, lentes de contacto,..., etc.). Aunque el número de aislamientos fue pequeño, los microorganismos más importante en su etiología fueron *Haemophilus spp*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Tabla 14. Distribución de microorganismos aislados de exudados oftalmológicos en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	2,7	-	-	1	3,6	-	-
<i>Citrobacter koseri</i>	-	-	-	-	1	3,6	-	-
<i>Enterobacter agglomerans</i>	-	-	-	-	-	-	1	3,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	8,1	9	25,7	6	21,4	4	12,5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	5,4	4	11,4	1	3,6	1	3,1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	5,4	1	2,9	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	1	3,6	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2,7	3	8,6	1	3,6	1	3,1
<i>Neisseria spp</i>	-	-	-	-	-	-	1	3,1
<i>Propionibacterium acnes</i>	-	-	1	2,9	2	7,1	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	1	2,9	1	3,6	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	21,6	3	8,6	2	7,1	7	21,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,7	-	-	1	3,6	1	3,1
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	5,4	-	-	-	-	1	3,1
<i>Serratia marcescens</i>	3	8,1	-	-	1	3,6	1	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	13,5	5	14,3	4	14,3	11	34,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	8,1	-	-	4	14,3	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	10,8	6	17,1	1	3,6	2	6,3
<i>Streptococcus viridans</i>	2	5,4	2	5,7	1	3,6	1	3,1
Total	37		35		28		32	

En el área de origen ótico (Tabla 15), se incluyeron tanto las muestras de infecciones de otitis media como las de otitis externas bacterianas. El número de microorganismos disminuyó casi a la mitad desde 2011 a 2014. Aunque con ciertas diferencias en su número a lo largo del estudio, *S. aureus* y *P. aeruginosa* fueron los microorganismos más frecuentemente encontrados, suponiendo hasta el 81% de todos los aislamientos en 2014, fundamentalmente por el aumento de *P. aeruginosa*.

Tabla 15. Distribución de microorganismos aislados de exudados óticos en el área VII de la Región de Murcia (2011-2014).

Microorganismo	2011		2012		2013		2014	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1,4	-	-	-	-	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	1	1,3	1	1,8	-	-
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2	2,7	6	7,6	1	1,8	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,4	2	2,6	-	-	-	-
<i>Citrobacter koseri</i>	3	4,1	1	1,3	-	-	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	2	2,5	1	1,8	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2,7	-	-	5	9,1	-	-
<i>Escherichia coli</i>	3	4,1	1	1,3	-	-	2	4,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2,7	4	5,1	1	1,8	3	7,1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1,4	2	2,5	1	1,8	1	2,4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,4	3	3,8	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2,7	2	2,5	5	9,1	-	-
<i>Morganella morganii</i>	-	-	-	-	1	1,8	1	2,4
<i>Neisseria spp</i>	1	1,4	-	-	-	-	-	-
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	1,4	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	23,0	28	35,4	19	34,5	20	47,6
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	-	-	1	1,3	1	1,8		
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	2	2,5	2	3,6	1	2,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	31	41,9	17	21,5	14	25,5	14	33,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1	1,3	-	-	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,4	2	2,5	2	3,6	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,7	-	-	1	1,8	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	4,1	4	5,1	-	-	-	-
Total	74		79		55		42	

B. Susceptibilidad antibiótica global

En las Tablas 15-23 se muestra la sensibilidad global de los microorganismos aislados en nuestro laboratorio desde 2011 a 2014 agrupados en bacterias gramnegativas y grampositivas. Ampicilina sólo fue activa frente a *E. coli*, el microorganismo más frecuente en nuestro medio, en un tercio de los casos, y amoxicilina/clavulánico lo fue en 80%, aproximadamente, al igual que cefuroxima. Según el ECDC, entre el 70,5-100% en *E. coli* y 62-100% en *K. pneumoniae*, las resistencias a cefalosporinas de 3^aG y 4^aG de muestras invasivas de países de la UE son debidas a la presencia de BLEE (ECDC, 2014). Aunque nuestro sistema informático no es capaz de determinar si las resistencias se deben a la presencia o no de BLEE, podemos tener una aproximación con la evolución en la sensibilidad de las C3^aG y cefepime. En el año 2012, cefotaxima, ceftazidima y cefepime fueron menos sensibles frente a *E. coli*, lo que hace pensar que el número de BLEE en ese año fue mayor, entre el 13-15%. Piperacilina/tazobactam se mantuvo cercano al 97% en todo el período de estudio. Respecto a quinolonas, la sensibilidad mostró pocos cambios alrededor del 65%, lo que pudo suponer una opción terapéutica frente a algunas infecciones, siempre tras la realización del antibiograma.

Además del aumento de aislamientos en estos 4 años, lo que ha supuesto un importante problema en nuestro medio, *K. pneumoniae* presentó variaciones en la sensibilidad de algunos antimicrobianos. Los aminoglucósidos y las quinolonas mantuvieron su actividad cercanas al 100% y 90%, respectivamente, en todo el período de estudio. Amoxicilina/clavulánico se mantuvo en cifras similares (87,7-83,9%). En el caso de las C3^aG, fueron menos activas en 2014, (90,7%; 89,7; 89,5 y 88,7% de sensibilidad a cefotaxima desde 2011 a 2014) y que, como ya hemos comentado anteriormente, supondrían un número mayor de BLEE. *E. cloacae* y *E. aerogenes* disminuyeron su sensibilidad a C3^aG, fundamentalmente cefotaxima desde 2011 a 2013, pero en 2014 la sensibilidad aumentó hasta el 77,5% y 85,5 %, respectivamente.

Las resistencias a imipenem de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue menor de 1%. *E. cloacae* y *E. aerogenes* presentaron el porcentaje de resistencia mayor y más variable de todas las enterobacterias aisladas. Este último incluso disminuyó su actividad hasta el 15% de resistencia en 2014. Otras enterobacterias como *Citrobacter spp* y *S. marcescens* no presentaron resistencia a los carbapenems.

La diferencia de sensibilidad entre los diferentes grupos de *Salmonella* y su variación a lo largo de estos años es notable. *Salmonella* grupo C7 no fue sensible a la ampicilina aunque sí a amoxicilina/clavulánico, probablemente por la existencia de betalactamasas como mecanismo de resistencia, y a cefotaxima. El serogrupo B presentó una escasa y variable actividad frente a ampicilina a lo largo de este período (3,6%, 2011; 48,8%, 2012 y 25,7%, 2013) con gran diferencia respecto a las cifras de amoxicilina/clavulánico, y manteniéndose sensible frente a cefotaxima en el 100% de los aislamientos, aproximadamente. El serogrupo D fue el más sensible a todos los antimicrobianos probados aunque presentó un leve descenso en la sensibilidad a ampicilina de 94,4% y 83,3% entre 2011 y 2012. Cefotaxima y trimetoprim/sulfametoxazol fueron activos en el 100% de los aislamientos. Los aislamientos de *Salmonella* a quinolonas recogidos en nuestra zona entre 2011-2013 presentaron cifras cercanas al 100%.

Aunque la mayoría de los aislamientos de *A. baumannii* estaban más relacionados con las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) de pacientes que procedían de otras instituciones, es importante destacar un aumento progresivo en la sensibilidad de amikacina (desde 59,3% a 90%) y de tobramicina, del mismo modo que de quinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol. La sensibilidad a meropenem fue baja aunque aumentó un 10% a lo largo de los años, siendo activo en un 55,6% en 2014.

P. aeruginosa también varió su resistencia a los antibióticos. En 2012, la sensibilidad antimicrobiana fue la más elevada a todos ellos, incluyendo a ceftazidima (91,3%) y piperacilina/tazobactam (97%), pero en el resto de los años descendió, alcanzándose solamente 86,6% y 84,9% en 2014, respectivamente.

Respecto a *Haemophilus influenzae*, ampicilina disminuyó su actividad desde el 75,9% de 2011 al 67,1% de 2014, La resistencia a amoxicilina/clavulánico osciló alrededor del 90% y la de las quinolonas fue aumentando desde el 91,1% de 2011 al 100% en 2014.

Tabla 16. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2011.

Microorganismo	n	AK	AMP	A/C	CFL	CFU	CTX	CTZ	CPM	CIP	T/S	ERP	FOS	GM	IP	MP	P/T	TG	TB
<i>A. baumannii</i>	31	59,3	-	-	-	-	-	48,4	38,7	32,3	51,6	-	-	40	-	45,5	-	-	56,7
<i>C. freundii</i>	36	100	-	8,6	-	22,9	74,3	77,1	97,1	82,9	82,9	100	100	91,4	100	-	94,3	100	91,4
<i>C. koseri</i>	64	100	-	53,2	90,3	90,3	98,4	98,4	98,4	96,8	100	100	100	98,4	100	-	100	94,4	98,4
<i>E. aerogenes</i>	35	100	-	-	-	-	60	65,7	88,6	91,4	80	91,7	95,7	85,7	91,4	-	91,4	75	91,4
<i>E. cloacae</i>	137	98	-	-	-	-	75,9	85	91	91	92,5	89,9	68,8	94,7	97,7	-	89,6	93,1	91,4
<i>E. coli</i>	2370	98,1	33,2	80,8	52,9	83,6	86,6	87,3	88,16	62,8	62,9	98,4	97,3	89	99,7	-	96	98,9	88,6
<i>H. influenzae</i>	59	-	75,9	89,9	-	90,9	96,4	-	-	91,1	55,4	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	37	-	70,8	86	-	90	97	-	-	100	55,9	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	93	100	-	87,9	64,8	82,4	91,2	91,3	92,4	85,9	100	100	76,9	96,7	100	-	93,5	100	95,7
<i>K. pneumoniae</i>	393	100	-	87,7	78,1	85,6	90,7	90	92,1	90,5	89	95,1	78,6	92,6	99	-	91,5	85,5	84,1
<i>M. catharralis</i>	37	-	14,3	75,7	-	-	97,1	-	-	97,1	87	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. morgani</i>	85	100	-	-	-	-	74,4	82,1	98,8	70,2	59,5	94,1	14,3	77,4	99,5	-	100	32,7	92,9
<i>P. mirabilis</i>	198	100	21,1	90,5	71,1	92,6	89,5	93,4	92,9	67,9	55,6	94	85,4	82,7	99	-	100	-	88,3
<i>P. aeruginosa</i>	443	89,9	-	-	-	-	-	84,1	80	66,7	-	-	41,1	65,6	87,9	91,2	91,2	-	74,7
<i>Salmonella</i> grupo B	55	-	3,6	50	-	-	96,2	96,2	96,2	100	89,3	96,2	-	-	96,2	-	100	92,3	-
<i>Salmonella</i> grupo D	37	-	94,4	100	-	-	100	100	100	100	100	100	-	-	100	-	100	93,3	-
<i>S. marcescens</i>	49	100	-	-	-	-	85	91,5	97,9	93,6	93,6	100	100	97,9	100	-	87,2	84,4	95,7
<i>S. maltophilia</i>	33	-	-	-	-	-	-	29,6	-	-	96,9	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 16. AK, amikacina; AMC, ampicilina; A/C, amoxicilina/clavulánico; CLO, cefalotina; CFU, cefuroxima; CTX, cefotaxima; CTZ, ceftazidima; CPM, cefepime; CIP, ciprofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; ERT, ertapenem; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; IMP, imipenem; MPM, meropenem; P/T, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; TB, tobramicina.

Tabla 17. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2012.

Microorganismo	N	AK	AMP	A/C	CFL	CFU	CTX	CTZ	CPM	CIP	T/S	EP	FOS	GM	IP	MP	P/T	TIG	TB
<i>A. baumannii</i>	24	66,7	-	-	-	-	-	50	39,1	37,5	54	-	-	43,5	-	43	-	-	52
<i>C. koseri</i>	75	100	-	85,1	93,2	89,2	100	98,7	98,7	100	92	96	100	100	100	-	97	96,8	100
<i>E. aerogenes</i>	39	100	-	-	-	31,6	73,7	79,5	92,3	94,9	87	92	64,3	94,9	92,3	-	90	91,7	95
<i>E. cloacae</i>	142	100	-	-	-	22,9	72,9	78,7	92,9	92,9	85	98	79,1	97,9	98,6	-	91	93,9	99
<i>E. coli</i>	2616	98,9	33,2	80,5	51,3	80,6	84,8	85,4	86,9	66	65	97	96,8	88,6	99,6	-	97	98,4	86
<i>H. influenzae</i>	84	-	76,2	89,6	-	90	100	-	-	98,7	66	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	60	-	79,5	95,8	-	96	96,3	-	-	92,9	54	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	95	100	-	89,2	61,3	88,2	91,4	91,5	92,6	95,7	93	100	61,9	96,8	100	-	94	96,2	98
<i>K. pneumoniae</i>	521	100	-	86,7	75,4	88,2	89,7	90,1	90,1	89	83	97	79,8	95,2	99,6	-	92	91,2	95
<i>M. catharralis</i>	33	-	25,9	77,4	-	-	100	73,3	92,3	86,7	34	-	-	-	-	92	-	-	-
<i>M. morgannii</i>	87	100	-	-	-	-	65,5	83,5	97,6	69,4	53	100	13,2	77,6	99,3	-	99	58,3	87
<i>P. mirabilis</i>	186	97,9	26,4	95,5	78,7	96	96	97,2	98,3	64,5	52	100	79,1	80,3	100	-	100	-	89
<i>P. aeruginosa</i>	546	92,1	-	-	-	-	-	91,3	88,8	65,3	-	-	42,4	71,9	92,6	96	97	-	79
<i>Salmonella B</i>	53	-	48,8	82,2	-	-	100	100	-	97,8	93	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella C7</i>	48	-	4,7	100	-	-	100	100	100	100	6,8	-	-	-	100	-	100	100	-
<i>Salmonella D</i>	36	-	83,3	91,7	-	-	100	100	100	100	100	-	-	-	100	-	100	100	-
<i>S. marcescens</i>	35	100	-	-	-	-	73,3	91,2	97,1	94,1	91	100	100	100	100	-	94	77,8	91
<i>S. maltophilia</i>	35	-	-	-	-	-	-	37,1	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 17. AK, amikacina; AMC, ampicilina; A/C, amoxicilina/clavulánico; CLO, cefalotina; CFU, cefuroxima; CTX, cefotaxima; CTZ, ceftazidima; CPM, cefepime; CIP, ciprofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; ERT, ertapenem; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; IMP, imipenem; MPM, meropenem; P/T, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; TB, tobramicina.

Tabla 18. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativo aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2013.

Microorganismo	n	AK	AMP	A/C	CFL	CFU	CTX	CTZ	CPM	CIP	T/S	ERP	FOS	GM	IP	MP	P/T	TG	TB
<i>A. baumannii</i>	36	77,8	-	-	-	-	-	66,7	58,3	55,6	55,6	-	-	58,3	-	58,3	-	-	66,7
<i>C. freundii</i>	44	100	11,4	29,5	-	61,4	90,9	90,9	90,9	81,8	75	100	92	93,2	100	-	95,5	100	90,9
<i>C. koseri</i>	68	100	-	83,3	86,4	84,6	100	100	100	97	97	95	100	98,3	100	-	100	100	97
<i>E. aerogenes</i>	37	91,7	-	-	-	47,2	66,7	67,6	81,1	86,5	91,9	95	92,3	94,6	97,3	-	83,8	100	89,2
<i>E. cloacae</i>	153	97,3	-	-	-	-	66,9	78,5	89,3	93,3	83,9	90,6	65,1	93,3	93,3	-	87,9	89,9	91,9
<i>E. coli</i>	2860	99,2	34	80,4	47,6	82,7	85,4	86	87,9	65	64,5	96,7	97,1	88,3	99,1	-	96,2	89,9	87,4
<i>H. influenzae</i>	69	-	71	90,1	-	92,3	96,9	-	-	95	46	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	42	-	71,2	78,9	-	100	100	-	-	94,9	48,7	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	81	100	-	88,5	61,5	82,1	93,6	96,2	93,6	89,7	91	86,7	56,8	91	96,2	-	96,2	100	92,3
<i>K. pneumoniae</i>	563	99,4	-	83,6	73,2	85,7	89,5	90	90,5	88,1	86,6	99,4	71	91,8	99,5	-	89,6	89,8	91,8
<i>M. morgannii</i>	80	100	-	-	-	-	82,7	88,6	96,2	64,6	60,8	95,6	23,5	83,5	99,6	-	100	38,8	91,1
<i>P. mirabilis</i>	229	99	99	89,4	76,5	96,5	94,2	98,2	98,7	57,7	47,1	99	83,7	74,9	99	-	99,6	-	81,1
<i>P. aeruginosa</i>	500	85,7	-	-	-	-	-	84,2	79,8	62,4	-	-	39,9	61	86	89,2	90,5	-	76,4
<i>Salmonella B</i>	44	-	25,7	68,6	-	-	100	100	100	100	100	100	-	-	100	-	97,1	96,9	-
<i>S. marcescens</i>	60	84,6	-	-	-	-	74,1	83,1	91,5	84,7	94,9	93,6	100	100	96,6	-	91,5	88,5	74,6
<i>S. maltophilia</i>	36	-	-	-	-	-	-	16,7	-	-	88,9	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 18. AK, amikacina; AMC, ampicilina; A/C, amoxicilina/clavulánico; CLO, cefalotina; CFU, cefuroxima; CTX, cefotaxima; CTZ, ceftazidima; CPM, cefepime; CIP, ciprofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; ERT, ertapenem; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; IMP, imipenem; MPM, meropenem; P/Z, piperacilina/tazobactam; TIG,tigeciclina;TB,tobramicina.

Tabla 19. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias gramnegativas aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2014.

Microorganismo	n	AK	AMP	A/C	CLO	CFU	CTX	CTZ	CPM	CIP	T/S	ERT	FOS	GM	IMP	MPM	P/T	TIG	TB
<i>A. baumannii</i>	37	90	-	-	-	-	-	43,3	46,9	42,4	60,6	-	-	42,4	59,4	55,6	-	-	71,9
<i>C. koseri</i>	66	100	-	84,2	89,7	86	100	100	100	100	100	100	97,8	100	100	-	100	-	100
<i>E. aerogenes</i>	40	95,7	-	-	-	52,5	75	77,5	92,6	92,5	95	95,7	74,2	97,5	85	-	90	-	92,3
<i>E. cloacae</i>	113	100	-	-	-	44,6	76,3	85,4	93,7	93,5	89,2	87,2	82,8	92,5	91,4	97	90,3	93,8	93,3
<i>E. coli</i>	2770	99,2	34,2	78,4	78,4	83,9	87,2	89,2	88,9	66,6	66,9	99,4	97,1	89	99,6	99,3	96,6	100	88,3
<i>H. influenzae</i>	89	-	67,1	90,3	-	90,5	98,2	-	-	100	65,3	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. parainfluenzae</i>	52	-	74,5	89,2	-	94,1	100	-	-	90,3	75	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. oxytoca</i>	64	96,9	-	91,4	82,9	86,2	89,7	91,4	91,7	91,4	94,8	100	83,8	98,3	100	-	96,6	-	98,3
<i>K. pneumoniae</i>	635	98,4	-	83,9	72,2	85,8	88,7	90,3	86,4	87,6	87	97,1	74,1	92,5	98,9	99,1	93,4	86,3	91,8
<i>M. morgannii</i>	57	100	-	-	-	-	72	74,5	92,2	82,4	88,2	-	40,7	90,2	100	-	96,1	-	92,2
<i>P. mirabilis</i>	200	97,8	18,4	91,1	72,8	94,9	94,4	95,5	97,3	67,6	55,3	98,9	78,3	78,8	100	-	99,4	-	88,5
<i>P. aeruginosa</i>	483	88,3	-	-	-	-	-	86,6	79,1	66,1	-	-	83,5	61,4	74,5	81,3	84,9	-	82,3
<i>S. marcescens</i>	45	-	-	-	-	-	74,3	89,2	100	73	89,2	100	-	97,3	100	-	94,6	75	-
<i>S. maltophilia</i>	51	-	-	-	-	-	-	25,6	-	-	95,5	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 19. AK, amikacina; AMC, ampicilina; A/C, amoxicilina/clavulánico; CLO, cefalotina; CFU, cefuroxima; CTX, cefotaxima; CTZ, ceftazidima; CPM, cefepime; CIP, ciprofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; ERT, ertapenem; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; IMP, imipenem; MPM, meropenem; P/Z, piperacilina/tazobactam; TIG,tigeciclina; TB, tobramicina.

En el caso de cocos grampositivos, las resistencias de *S. aureus* a meticilina fueron de 22,4; 19,8; 27,2 y 23,4% durante 2011, 2012, 2013 y 2014, respectivamente. Eritromicina, una buena opción en pacientes alérgicos a betalactámicos, disminuyó drásticamente su actividad antimicrobiana desde 64% en 2011 a 44,3% en 2014, lo que no permitió utilizarla empíricamente, mientras que la sensibilidad de clindamicina fue constante, alrededor del 75-80% de los aislamientos. Los aminoglucósidos fueron muy activos, fundamentalmente gentamicina en el 90% de los aislamientos y las quinolonas lo hicieron en 70%, aproximadamente, excepto en 2013 que fueron sensibles en el 63%. Ningún aislamiento presentó resistencia a glucopéptidos ni a linezolid.

Por otra parte, *S. epidermidis* y *S. hominis*, los SCN más frecuentemente aislados, presentaron una importante resistencia a oxacilina, mayor en *S. epidermidis*, que presentó sensibilidad entre el 20-28% a lo largo del estudio. Los macrólidos también presentaron poca actividad (30% sensibilidad en *S. epidermidis*). El número de resistencias a linezolid aumentó paulatinamente 0,7% en 2011 al 5,9% en 2014. Todos los aislamientos de *S. hominis* fueron sensibles a teicoplanina pero *S. epidermidis* presentó resistencia hasta el 1,5% en 2013. Ninguno de los SCN fueron resistentes a vancomicina.

Tabla 20. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivo aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2011.

Microorganismo	n	AMP	PEN	OX	CTX	ERI	CLI	LEV	T/S	FOS	GM	TB	AK	LZD	TET	TEI	V	GM500	ST1000	RIF
<i>S. aureus</i>	489	-	17	77,6	-	64,1	80	71,6	98,3	97	94	77,7	84,3	100	84,7	100	100	-	-	98,7
<i>S. epidermidis</i>	279	-	5,5	26,1	-	31,5	59,7	36,2	75	81,3	58,6	46,1	83,2	99,3	87,5	99,3	100	-	-	89,9
<i>S. hominis</i>	38	-	5,7	32,4	-	27	59,5	48,6	51,4	81,1	81,1	67,6	100	100	89,2	100	100	-	-	100
<i>E. faecalis</i>	469	99,6	98,5	-	-	-	-	60,9	-	96,3	-	-	-	98,7	13,2	100	100	57,3	57,5	-
<i>E. faecium</i>	60	16,7	12,5	-	-	-	-	10,7	-	94,1	-	-	-	92,7	87,5	100	100	68,5	14,8	-
<i>S. agalactiae</i>	472	100	100	-	100	68,8	73,3	92,3	66,5	18,5	-	-	-	100	28,6	-	100	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	56	100	100	-	100	88,5	88,2	89,1	83	-	-	-	-	100	92	-	100	-	-	100

Tabla 20. AMP, ampicilina; PEN, penicilina; OX, oxacilina; CTX, cefotaxima; ERI, eritromicina; CLI, clindamicina; LEV, levofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; TB, tobramicina; AK, amikacina; LZD, linezolid; TET, tetraciclina; TEI, teicoplanina; V, vancomicina; GM500, sinergia gentamicina; ST1000, sinergia estreptomicina; RIF, rifampicina.

Tabla 21. Informe anual de sensibilidad acumulada global (%) de bacterias grampositivo aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2012.

Microorganismo	n	AMP	PEN	OX	CTX	ERI	CLI	LEV	T/S	FOS	GM	TB	AK	LZD	TET	TEI	V	GM500	ST1000	RIF
<i>S. aureus</i>	532	-	19,1	80,2	-	61,9	71,8	68,3	97,3	95,7	91	75	83,7	100	88,1	100	100	-	-	97,6
<i>S. epidermidis</i>	220	-	3,8	21,7	-	28,3	58	26,4	74,5	75,5	51	4,3	84	100	88,7	99	100	62,6	69	88,3
<i>E. faecalis</i>	501	98,5	93,9	-	-	-	-	62,4	-	92,1	-	-	-	98,4	15,1	100	100	73,8	25	61,9
<i>E. faecium</i>	71	14,8	14,3	-	-	-	-	19	-	87,5	-	-	-	93,7	49,2	100	100	-	-	-
<i>S. agalactiae</i>	572	-	100	-	100	72,6	75,9	92,6	57,5	100	-	-	-	100	19,3	100	100	-	-	-
<i>S. pyogenes</i> (A)	66	-	100	-	100	85	93,5	91,1	90,9		-	-	-	100	86,7	100	100	-	-	-

Tabla 21. AMP, ampicilina; PEN, penicilina; OX, oxacilina; CTX, cefotaxima; ERI, eritromicina; CLI, clindamicina; LEV, levofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; TB, tobramicina; AK, amikacina; LZD, linezolid; TET, tetraciclina; TEI, teicoplanina; V, vancomicina; GM500, sinergia gentamicina; ST1000, sinergia estreptomicina; RIF, rifampicina.

Tabla 22. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivas aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2013.

Microorganismo	n	AMP	PEN	OX	CTX	ERI	CLI	LEV	T/S	FOS	GM	TB	AK	LZD	TET	TEI	V	GM500	ST1000	RIF
<i>S. aureus</i>	532	14,1	14,1	72,8	-	62,4	79,6	63	97,5	96,1	90	72,9	80,8	100	88,8	100	100	-	-	98,5
<i>S. epidermidis</i>	279	-	5,7	28,4	-	32,2	65,9	37,9	76,2	83,9	58,6	50,4	82,3	95	85,1	98,5	100	-	-	89,2
<i>S. hominis</i>	51	-	14,6	45,8	-	16,7	52,1	52,1	62,5	77,1	66,7	60,4	97,9	100	81,3	100	100	-	-	100
<i>S. saprophyticus</i>	47	-	74,5	100	-	57,4	91,5	100	95,7	76,6	97,9	100	95,6	100	85,1	100	100	-	-	100
<i>E. faecalis</i>	515	99	98,2	-	-	-	-	61,5	-	93,6	-	-	-	98,2	15,6	99,8	100	65	69,9	-
<i>E. faecium</i>	78	13,2	13,2	-	-	-	-	11,8	-	39,5	-	-	-	96,1	53,9	100	100	71,1	47,4	-
<i>S. agalactiae</i>	355	100	100	-	-	71,6	74,9	83,8	54,2	48,6	-	-	-	100	23,6	-	100	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	34	-	61,8	-	85,3	58,8	85,7	96,9	51,9	-	-	-	-	100	66,7	-	100	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	45	-	100	-	100	72,5	78,4	90,9	69,2	-	-	-	-	100	79,2	-	100	-	-	-

Tabla 22. AMP, ampicilina; PEN, penicilina; OX, oxacilina; CTX, cefotaxima; ERI, eritromicina; CLI, clindamicina; LEV, levofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; TB, tobramicina; AK, amikacina; LZD, linezolid; TET, tetraciclina; TEI, teicoplanina; V, vancomicina; GM500, sinergia gentamicina; ST1000, sinergia estreptomicina; RIF, rifampicina.

Tabla 23. Sensibilidad antimicrobiana global (%) de bacterias grampositivas aisladas en el área VII de la Región de Murcia 2014.

Microorganismo	n	AMP	PEN	OX	CTX	ERI	CLI	LEV	T/S	FOS	GM	TB	AK	LZD	TET	TEI	V	GM500	ST1000	RIF
<i>S. aureus</i>	448	16,2	16,7	76,6	-	44,3	74,9	71,4	97,6	96,2	93,2	81	84,1	100	91,6	100	100	-	-	98,7
<i>S. epidermidis</i>	104	8,1	8,1	26,7	-	26,7	61,6	38,4	65,1	82,6	45,9	31	74,6	94,1	82,1	98,8	100	-	-	-
<i>S. hominis</i>	40	5,9	5,9	47,2	-	22,2	50	44,4	66,7	80,6	69,4	63,9	100	97	88,9	100	100	-	-	-
<i>S. saprophyticus</i>	35	-	-	100	-	-	-	95,7	96,3	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	536	100	100	-	-	-	-	65,7	-	92,1	-	-	-	99,1	-	100	100	65,7	65,9	-
<i>E. faecium</i>	69	10,2	6,7	-	-	-	-	8,2	-	67,2	-	-	-	100	51,7	100	100	66,1	64,4	-
<i>S. agalactiae</i>	358	100	100	-	100	73,9	78,2	68,9	97,8	95,5	-	-	-	100	12,8	-	100	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	48	-	60,5	-	97,4	69,4	78,4	91,9	63,2	-	-	-	-	100	64,9	-	100	-	-	-

Tabla 23. AMP, ampicilina; PEN, penicilina; OX, oxacilina; CTX, cefotaxima; ERI, eritromicina; CLI, clindamicina; LEV, levofloxacina; T/S, trimetropim/sulfametoxazol; FOS, fosfomicina; GM, gentamicina; TB, tobramicina; AK, amikacina; LZD, linezolid; TET, tetraciclina; TEI, teicoplanina; V, vancomicina; GM500, sinergia gentamicina; ST1000, sinergia estreptomicina; RIF, rifampicina.

E. faecalis fue más sensible a ampicilina a lo largo de los años, llegando al 100% en 2014. Gentamicina (GM500) y estreptomicina (ST1000) aumentaron su actividad desde el 57,3% y 57,5% en 2011 a 65,7% y 65,9% en 2014, respectivamente, aunque durante 2012 y 2013 presentaron cifras de sensibilidad más elevadas. También disminuyó el número de aislamientos resistentes a linezolid y no se encontró resistencia a vancomicina ni a teicoplanina (excepto el 1% en 2012). Por el contrario, *E. faecium* presentó mayor número de resistencias a todos los antibióticos que *E. faecalis*, excepto a tetraciclinas y GM500. Esto incluye a penicilinas y a quinolonas. En 2012, su resistencia a teicoplanina fue del 3% pero el resto de los años la sensibilidad a este antimicrobiano fue del 100%. No se encontró resistencia a vancomicina.

La sensibilidad a penicilina de *S. pneumoniae* fue del 61 y 60,5%. Cefotaxima fue sensible el 97,4% en 2014 y levofloxacina disminuyó su actividad casi al 91,9 % de los aislamientos Aunque en 2, los macrólidos y trimetoprim/sulfametoxazol fueron menos activos, en 2014 eritromicina, clindamicina y cotrimoxazol presentaron cifras similares. Por el contrario, levofloxacina disminuyó su actividad casi al 91,9 % de los aislamientos.

Todos los aislamientos de *S. pyogenes* aislados en 2011-2013 fueron sensibles a penicilina y cefotaxima, así como a vancomicina y linezolid. La actividad de las quinolonas fue estable, entre el 89-91% de los aislamientos. En 2013, eritromicina (27,5%) y clindamicina (21,6%) presentaron el mayor número de resistencias, lo que complicó la terapia en pacientes alérgicos a betalactámicos.

Tampoco se detectaron resistencias a betalactámicos, glucopéptidos y linezolid en *S. agalactiae*. La sensibilidad a macrólidos aumentó desde el 68,8% en 2 al 73,9% en 2014, y también clindamicina aumentó su actividad en las mismas proporciones (73,3-78,2%).

C. Susceptibilidad antimicrobiana según la procedencia

Además de conocer la sensibilidad global de los microorganismos aislados en nuestra área desde 2011 a 2014, nos planteamos conocer la sensibilidad antimicrobiana más profundamente. Ya que el número de microorganismos aislados en más de 30 casos fue bastante amplio, preferimos centrarnos en los 5 primeros más frecuentes: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *E. faecalis*. En primer lugar, estudiamos las diferencias que podían existir según la procedencia de los aislamientos. Para ello, separamos nuestros resultados en hospital, atención primaria, urgencias y consultas externas (Tablas 24-43). Como ya habíamos comentado anteriormente, la procedencia de las muestras sólo indica el lugar desde el que se hizo la petición microbiológica. Así, los aislamientos de procedencia hospitalaria no se corresponden estrictamente con aquellos aislados de infecciones nosocomiales. Los números que aparecen junto al porcentaje (%) de sensibilidad muestran el número real de cepas bacterianas a las que se le estudió ese antibiótico, que pudo ser diferente según el tipo de antibiograma realizado.

En la Tabla 24 se recoge la sensibilidad antimicrobiana (%) de las cepas de *E. coli* recuperadas de muestras hospitalarias. Ampicilina fue sensible en menos del 26% de los casos y amoxicilina/clavulánico disminuyó su actividad ligeramente, entre el 71,1% al 68,2% en el final del estudio. La pérdida de actividad de las 3G^aC fue importante, del 74,4% al 68,45% para cefotaxima y 76% al 71,4% para ceftazidima, lo que limitó las posibilidades de tratamiento. Respecto a los aminoglucósidos, amikacina fue sensible casi en el 100% de los aislamientos pero tobramicina disminuyó hasta el 82,6% en 2014. Las quinolonas presentaron mayor sensibilidad en 2012 (53,7%) pero disminuyeron al 45% en 2014.

Tabla 24. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de hospital (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=364	%	n=397	%	n=427	%	n=305	%
Ácido nalidíxico	201	37,3	211	47,4	197	38,6	244	24,4
Amikacina	165	97,6	182	100	230	98,7	171	98,2
Amoxi/Clav	360	71,1	393	69,2	419	69	302	68,2
Ampicilina	360	20,6	392	26,3	419	26,7	301	23,6
Aztreonam	164	67,1	179	68,7	226	67,3	87	81,6
Cefalotina	360	75,8	393	38,2	414	32,6	243	32,5
Cefazolina	360	67,2	392	65,1	418	64,1	214	63,1
Cefepime	361	79,5	393	76,3	419	77,1	273	75,1
Cefotaxima	360	74,4	392	73,2	419	72,3	301	68,4
Cefoxitina	360	90	391	91,3	418	85,4	301	81,7
Ceftazidima	362	76	393	74,6	419	72,1	301	71,4
Cefuroxima	359	72,4	392	68,6	419	69,2	300	63
Ciprofloxacina	361	50,4	395	53,7	419	53,5	302	45
Trimet/Sulfa	361	55,1	395	58,7	419	61,8	302	61,3
Ertapenem	360	86,7	179	98,9	228	94,3	153	98,3
Fosfomicina	203	96,6	214	96,7	192	97,4	157	94,9
Gentamicina	361	86,4	395	86,1	419	87,6	301	84,1
Imipenem	361	99,4	394	99,5	419	97,1	301	99
Nitrofurantoína	198	97	212	97,2	192	97,4	154	97,4
Piper/Tazo	361	92,5	394	92,4	417	92,6	301	95
Tigecilina	163	99,4	182	98,9	227	98,2	123	100
Tobramicina	361	84,5	393	84	419	83,5	281	82,6

En Atención Primaria (Tabla 25), ampicilina fue activa en el 35% de los casos y amoxicilina/clavulánico fue sensible en más del 80%, un 10% más que en los procedentes de hospital y ligeramente superior a las procedentes de urgencias y consultas externas (Tablas 26 y 27). Las C3^aG mantuvieron su sensibilidad alrededor del 90%, cifras muy por encima de las encontradas en hospital y también ligeramente superiores a las de las otras procedencias: en 2014, la diferencia de sensibilidad antibiótica entre hospital y atención primaria para cefotaxima fue del 21,8%. Por otra parte, las quinolonas aumentaron su actividad desde 2011 (64,7%) a 2014 (70,6%). Este aumento no ocurrió en los aislamientos procedentes de urgencias ni de consultas externas.

Tabla 25. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de atención primaria (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=1417	%	n=1577	%	n=1763	%	n=1404	%
Ácido nalidíxico	1410	53,9	1188	57,7	1763	52,5	1187	56,3
Amikacina	66	97,7	92	100	84	98,8	340	99,4
Amoxi/Clav	1415	86,6	1570	83,5	1763	83,4	1398	80
Ampicilina	1415	34,7	1311	35,2	1763	34,4	1400	35,9
Cefalotina	1413	56,3	1525	53,8	1759	51,4	1076	60,6
Cefazolina	1410	85,7	1266	82,1	1763	84,2	859	86,1
Cefepime	1410	91,6	1271	89,1	1763	91	889	91
Cefotaxima	1414	90,5	1327	87,1	1763	88,8	1241	90,2
Cefoxitina	1414	94,8	1266	92,7	1761	92,3	1189	95,2
Ceftazidima	1410	90,6	1273	87,6	1763	89,5	1220	92,5
Cefuroxima	1410	87	1265	82,9	1762	85,8	1312	86,4
Ciprofloxacina	1415	64,7	1564	67,4	1763	68,7	1401	70,6
Trimet/Sulfa	1415	64,7	1569	67,5	1763	64,3	1398	67,7
Fosfomicina	1353	97,6	1486	97	1687	97	1367	97,6
Gentamicina	1415	89	1559	89,1	1763	88,1	1400	90,5
Imipenem	1410	99,9	1271	99,5	1763	99,4	1188	99,4
Nitrofurantoína	1345	98	1452	95,7	1681	98,2	1362	97,1
Norfloxacina	1349	67,5	1196	67,2	1680	70,2	1151	69,5
Piper/Tazo	1410	96,5	1271	97,6	1761	97,3	1185	97,4
Tobramicina	1410	89,6	1288	86,3	1762	88,3	1232	89,7

Tabla 26. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de urgencias (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=275	%	n=319	%	296	%	323	%
Ácido nalidíxico	181	47,5	204	608	194	56,7	241	54,4
Amikacina	91	86,9	101	99	104	100	138	100
Amoxi/Clav	272	81,5	314	79,6	293	82,3	321	77,9
Ampicilina	272	37,1	310	28,4	293	39,3	321	32,4
Cefalotina	272	55,5	308	51	291	47,1	242	51,7
Cefazolina	272	81,3	303	82,2	293	81,6	230	81,7
Cefepime	273	85,3	305	90,2	294	91,2	265	91,3
Cefotaxima	272	83,5	307	88,9	293	89,8	316	88,9
Cefoxitina	272	95,6	303	93,4	293	94,9	315	94,3
Ceftazidima	273	85	305	89,5	294	90,5	315	90,8
Cefuroxima	272	81,6	303	84,8	293	88,7	317	87,4
Ciprofloxacina	273	63,7	315	73,3	294	71,4	320	70,3
Trimet/Sulfa	273	66,3	316	59,2	294	70,4	321	70,1
Fosfomicina	182	97,3	217	96,8	191	99,5	244	97,1
Gentamicina	273	90,8	315	90,2	294	92,2	321	88,5
Imipenem	273	99,3	305	100	294	100	315	100
Nitrofurantoina	181	97,2	210	98,1	190	98,4	237	98,7
Norfloxacina	181	64,1	204	75,5	190	70,5	232	70,3
Piper/Tazo	273	96,7	305	97,4	293	96,9	314	96,8
Tobramicina	273	88,3	305	88,5	294	90,5	307	87,6

Tabla 27. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Escherichia coli* procedentes de consultas externas (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=295	%	n=307	%	n=357	%	n=291	%
Ácido nalidíxico	293	45,7	204	52,5	271	42,8	242	50,4
Amikacina	47	100	64	93,8	95	100	76	100
Amoxi/Clav	293	79,2	302	79,1	354	78,2	290	79
Ampicilina	293	39,2	275	39,3	354	35,3	290	31,7
Aztreonam	47	66	63	76,2	94	76,6	24	95,8
Cefalotina	293	59,7	294	56,5	352	46,6	231	60,6
Cefazolina	293	79,2	264	81,8	354	74,3	217	85,3
Cefepime	294	88,4	267	88	355	82,8	230	92,6
Cefotaxima	293	87	278	86	354	80,5	276	89,5
Cefoxitina	293	93,9	264	95,5	354	90,4	270	93,3
Ceftazidima	294	87,8	267	87,3	355	81,1	276	92
Cefuroxima	293	82,6	264	83,7	354	78	281	86,5
Ciprofloxacina	294	62,6	304	68,1	355	54,6	291	62,2
Trimet/Sulfa	294	61,9	304	67,1	355	63,1	291	67,4
Ertapenem	46	97,8	61	100	94	96,8	74	100
Fosfomicina	249	97,6	243	95,5	262	95,4	257	97,3
Gentamicina	294	90,5	301	87,7	355	86,5	290	87,9
Imipenem	294	99,3	267	99,6	355	98,9	271	100
Nitrofurantoína	246	95,1	233	97,4	260	93,8	256	96,5
Norfloxacina	247	65,6	205	70,7	260	58,8	236	64
Piper/Tazo	294	96,9	267	97	355	94,1	271	96,3
Tigeciclina	47	100	63	96,8	95	97,9	33	100
Tobramicina	294	89,5	269	85,9	355	85,1	272	87,9

Los datos referentes a *K. pneumoniae* se muestran en las Tablas 28-31. Amikacina fue activo en el 100% de los casos, independientemente de la procedencia y del año, excepto en 2 y 2014 de las muestras hospitalarias, donde las resistencias fueron mayores del 7% en 2014. La sensibilidad de tobramicina y gentamicina fue menor en las muestras hospitalarias que en las de las otras procedencias aunque se mantuvo constante a lo largo del tiempo.

Tabla 28. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de hospital (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=86	%	n=78	%	n=101	%	n=79	%
Amikacina	47	100	37	100	63	98,4	53	92,5
Amoxi/Clav	84	76,2	77	75,3	100	73	76	75
Aztreonam	46	67,4	37	70,3	63	74,6	28	78,6
Cefalotina	84	64,3	77	61	100	55	50	58
Cefazolina	84	73,8	77	68,8	100	63	51	68,6
Cefepime	84	82,1	78	76,9	100	79	73	71,2
Cefotaxima	84	77,4	77	76,6	100	77	76	72,4
Cefoxitina	84	84,5	77	83,1	100	86	76	82,9
Ceftazidima	84	75	78	76,9	100	76	77	75,3
Cefuroxima	84	72,6	77	71,4	100	69	76	69,7
Ciprofloxacina	84	79,8	78	78,2	100	81	77	74
Trimet/Sulfa	84	81	78	75,6	99	78,8	77	79,2
Ertapenem	45	95,6	36	91,7	62	100	51	92,2
Fosfomicina	38	84,2	42	85,7	38	68,4	29	82,8
Gentamicina	84	81	78	84,6	100	87	77	85,7
Imipenem	84	97,6	78	98,7	100	99	77	98,7
Piper/Tazo	84	89,3	78	80,8	100	82	77	89,6
Tigeciclina	46	82,6	37	86,5	56	88,9	48	85,4
Tobramicina	84	84,5	78	85,9	100	83	73	82,2

Cefuroxima fue resistente en más del 25% de las ocasiones en muestras hospitalarias a lo largo de todo el período de estudio. Respecto a las C3^aG, cefotaxima disminuyó su sensibilidad a lo largo de los años, tanto en hospital (77-72,4%) en 2 a 2014, respectivamente, como en el resto de procedencias. En el caso de las quinolonas, la resistencia de las muestras hospitalarias aumentó desde el 20% al 26% en los mismos años. Algo parecido a lo ocurrido en atención primaria, aunque en 2014 sólo fue del 11,1%.

Tabla 29. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de atención primaria (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=223	%	n=311	%	n=328	%	n=323	%
Amikacina	20	100	18	100	39	100	122	99,2
Amoxi/Clav	222	91,9	311	88,7	327	86,9	323	85,8
Cefalotina	222	82,9	309	79	327	76,8	212	74,1
Cefazolina	222	92,8	308	89	326	86,8	210	84,8
Cefepime	223	96,6	308	96,8	327	93,9	213	89,7
Cefotaxima	222	94,6	308	93,2	327	93	322	91,3
Cefoxitina	222	94,6	308	97,1	326	94,5	321	95,3
Ceftazidima	923	93,7	308	93,8	328	94,5	322	92,2
Cefuroxima	222	88,7	308	92,2	327	89,9	322	88,8
Ciprofloxacina	222	93,7	311	94,5	328	89,9	323	88,9
Trimet/Sulfa	222	91,9	311	86,2	328	90,2	323	89,5
Fosfomicina	205	76,1	293	78,8	293	71,7	309	72,8
Gentamicina	223	95,5	311	97,7	328	94,2	323	92
Imipenem	221	99,1	308	99,7	328	99,4	321	98,4
Piper/Tazo	223	92,8	308	94,2	327	91,1	320	93,4
Tobramicina	223	97,3	308	96,8	328	95,1	321	91,6

Tabla 30. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedente de urgencias (2011-2014).

	2011		2012		2013		2014	
	n=31	%	n=41	%	n=42	%	n=52	%
Antimicrobiano								
Amikacina	11	100	13	100	24	100	30	100
Amoxi/Clav	30	76,7	40	87,5	42	83,3	52	76,9
Aztreonam	11	90,9	13	69,2	24	87,5	11	81,8
Cefalotina	30	70	40	70	41	63,4	34	67,6
Cefazolina	30	80	40	85	42	71,4	33	84,8
Cefepime	30	93,3	40	85	42	83,3	31	90,2
Cefotaxima	30	90	40	85	42	83,3	52	88,5
Cefoxitina	30	80	40	90	42	90,5	52	94,2
Ceftazidima	30	93,3	40	85	42	83,3	52	88,5
Cefuroxima	30	83,3	40	80	42	78,6	52	80,8
Ciprofloxacina	30	83,3	40	82,5	42	83,3	52	82,7
Trimet/Sulfa	30	93,3	40	70	42	76,2	52	84,6
Ertapenem	11	100	13	100	24	95,8	29	100
Fosfomicina	19	68,4	27	77,8	18	61,1	33	75,8
Gentamicina	30	96,7	40	95	42	83,3	52	96,2
Imipenem	30	100	40	100	42	100	52	100
Piper/Tazo	30	90	40	92,5	42	88,1	52	94,2
Tigeciclina	11	9,9	13	100	24	100	18	83,3
Tobramicina	30	96,7	40	92,5	42	85,7	51	90,2

Piperacilina/tazobactam fue resistente en más del 10% de los aislamientos hospitalarios, y esta resistencia alcanzó casi el 20% en 2012 y 2. En el resto de procedencias, la sensibilidad osciló entre el 90%-95%. La resistencia a imipenem fue menor del 1.5%, tanto en hospital como en atención primaria, excepto en 2013 donde la sensibilidad de las muestras hospitalarias disminuyó al 97,6%. En urgencias y consultas externas la sensibilidad de los carbapenems fue del 100%.

Tabla 31. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* procedentes de consultas externas (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=52	%	n=88	%	n=86	%	n=65	%
Amikacina	7	100	23	100	31	100	30	100
Amoxi/Clav	52	94,2	88	88,6	86	83,7	64	87,5
Cefalotina	52	84,6	88	77,3	86	83,7	43	79,1
Cefazolina	52	92,3	88	84,1	86	88,4	45	86,7
Cefepime	52	96,2	88	90,9	86	94,2	51	94,9
Cefotaxima	52	96,2	88	90,9	86	93	64	92,2
Cefoxitina	52	98,1	88	95,5	86	97,7	64	93,8
Ceftazidima	52	96,2	88	90,9	86	93	64	93,8
Cefuroxima	52	94,2	88	86,4	86	91,9	64	93,8
Ciprofloxacina	52	98,1	88	81,8	86	91,9	64	96,9
Trimet/Sulfa	52	92,3	88	85,2	86	87,2	64	82,8
Ertapenem	7	85,7	23	100	31	100	30	100
Fosfomicina	45	88,9	65	80	55	70,9	48	77,1
Gentamicina	52	96,2	88	95,5	86	93	64	96,9
Imipenem	52	100	88	100	86	100	64	100
Piper/Tazo	52	90,6	88	92	86	93	64	95,3
Tigeciclina	7	85,7	23	91,3	31	93,5	17	94,1
Tobramicina	52	94,2	88	95,5	86	93	64	95,3

En la tabla 32 se muestra la sensibilidad antimicrobiana (%) de *P. aeruginosa* aisladas de muestras hospitalarias a lo largo del estudio. Durante 2012, se encontraron las cifras más altas de casi todos los antimicrobianos, incluidos ceftazidima (88,5%), piperacilina/tazobactam (94,8%) e imipenem (85,9%). A partir de este año, el descenso en la sensibilidad de imipenem y piperacilina tazobactam fue importante y en 2014 la sensibilidad disminuyó al 60,7% y 74%, respectivamente. En atención primaria, consultas externas y urgencias (Tablas 33-35), la actividad de piperacilina/tazobactam también disminuyó de modo paulatino, aunque se mantuvo cercana al 90%.

Tabla 32. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de hospital (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=175	%	n=157	%	n=197	%	n=174	%
Amikacina	163	82,8	154	94,2	190	84,2	166	87,3
Aztreonam	162	61,7	151	72,8	190	64,2	170	64,7
Cefepime	167	64,7	156	87,2	193	73,1	172	72,1
Ceftazidima	169	66,9	156	88,5	193	76,2	172	76,2
Ciprofloxacina	169	62,7	156	71,2	193	58,5	173	57,8
Colistina	68	95,6	80	95	80	95	170	90
Fosfomicina	159	35,2	147	52,4	185	41,6	100	60
Gentamicina	168	60,7	153	73,9	193	52,3	171	54,4
Imipenem	167	72,5	156	85,9	193	75,6	173	60,7
Levofloxacina	153	64,1	145	74,5	181	61,9	161	57,8
Meropenem	154	77,9	145	89	182	77,5	168	64,3
Piper/Tazo	132	79,5	153	94,8	193	82,4	173	74
Tobramicina	166	73,5	153	83	193	69,9	171	76

Ceftazidima y cefepime presentaron menos resistencias en 2012 y aumentaron su actividad desde el principio del estudio a 2014, tanto en hospital (76% ceftazidima), como en el resto de procedencias (atención primaria 94,2%, urgencias 87,1% y consultas externas 97,5%).

Tabla 33. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de atención primaria (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=138	%	n=174	%	n=121	%	n=103	%
Amikacina	120	99,2	164	91,5	117	93,2	94	92,6
Aztreonam	120	85,8	164	73,8	117	77,8	102	82,4
Cefepime	136	90,4	171	90,6	119	88,2	102	81,4
Ceftazidima	137	96,4	171	94,7	119	95	103	94,2
Ciprofloxacina	136	66,9	171	64,3	120	65,8	103	73,8
Colistina	81	96,3	100	97	57	96,5	101	91,1
Fosfomicina	134	46,3	165	74,3	119	38,7	62	40,3
Gentamicina	137	64,6	171	74,3	120	69,2	103	68,9
Imipenem	137	98,5	171	94,2	120	92,5	103	83,5
Levofloxacina	119	67,2	159	64,8	116	64,7	92	72,8
Meropenem	118	100	159	98,7	116	96,6	101	99
Piper/Tazo	137	99,3	171	97,7	120	98,3	103	94,2
Tobramicina	137	73,7	171	82,5	120	80,8	103	88,3

Pese a que, clásicamente, colistina es un antimicrobiano frente al que *P. aeruginosa* presenta escasas resistencias, en nuestro medio fue resistente en menos del 5% durante los 3 primeros años. En 2014, la pérdida de sensibilidad fue mayor (hospital, 90%; atención primaria, 91,1%; consultas externas, 93,4%, y urgencias, 95%), lo que podría suponer un problema para el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente, fundamentalmente en infecciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias.

Tabla 34. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedente de urgencias (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=35	%	n=46	%	n=25	%	n=42	%
Amikacina	31	100	45	95,6	24	91,7	37	94,6
Aztreonam	31	83,9	45	91,1	24	7,8	41	85,4
Cefepime	33	97	46	93,5	25	80	41	85,4
Ceftazidima	33	93,9	46	93,5	25	80	42	88,1
Ciprofloxacina	33	75,8	46	78,3	25	52	42	83,3
Colistina	16	100	24	100	12	91,7	40	95
Fosfomicina	31	38,7	45	28,9	25	44	25	32
Gentamicina	33	81,8	46	80,4	25	72	42	71,4
Imipenem	32	96,9	46	95,7	25	92	42	90,5
Levofloxacina	29	75,9	45	80	24	58,3	36	77,8
Meropenem	28	100	45	97,8	24	95,8	38	92,7
Piper/Tazo	32	100	46	95,7	25	92	41	90,2
Tobramicina	32	87,5	46	84,8	25	84	42	97,6

Tabla 35. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de consultas externas (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=88	%	n=154	%	n=153	%	n=81	%
Amikacina	84	86,9	149	91,9	153	84,4	76	82,9
Aztreonam	84	76,2	148	75,7	153	77,1	80	88,6
Cefepime	88	86,4	152	86,8	153	81	87	88,9
Ceftazidima	88	94,3	153	89,5	153	86,3	79	97,5
Ciprofloxacina	87	70,1	153	56,9	153	66,7	81	65,4
Colistina	47	97,9	90	95,6	64	96,9	76	93,4
Fosfomicina	85	42,4	144	37,5	148	37,2	48	45,8
Gentamicina	88	64,8	149	65,1	153	63,4	81	63
Imipenem	87	96,6	153	97,4	152	92,8	81	85,2
Levofloxacina	81	69,1	144	59	148	66,2	72	66,7
Meropenem	81	100	144	98,6	147	96,6	76	90,8
Piper/Tazo	88	97,7	149	98	153	94,1	81	95,1
Tobramicina	88	72,7	149	70,5	153	79,1	81	79

En la Tabla 36 se muestra la sensibilidad de *S. aureus* procedente de muestras hospitalarias. SARM se aisló en el 26,5%, 19,4%, 31,2% y 34,7% de las ocasiones desde 2011 a 2014. Aunque hubo variaciones a lo largo de los años, la tasa de sensibilidad a meticilina en atención primaria fue de 85%, en urgencias del 65,8% y 75,2% en consultas externas en 2014 (Tablas 37-39).

Tabla 36. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de hospital (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=132	%	n=127	%	n=120	%	n=100	%
Ácido fusídico	132	95,5	121	96,7	115	96,5	77	97,4
Amikacina	132	82,6	122	86,1	114	91,6	64	76,6
Amoxi/Clav	130	70	122	78,7	116	67,2	92	65,2
Ciprofloxacina	133	65,4	124	65,3	116	62,9	77	62,3
Clindamicina	132	87,1	124	71	115	81,7	99	77,8
Trimet/Sulfa	133	98,5	124	96	115	100	99	98
Daptomicina	129	100	122	100	115	100	85	100
Eritromicina	132	65,9	124	62,1	115	66,1	99	45,5
Fosfomicina	133	94,7	124	96,8	115	95,7	94	96,8
Gentamicina	133	95,5	124	95,2	116	94	78	94,9
Levofloxacina	132	66,7	124	68,5	115	64,3	98	62,2
Linezolid	131	100	123	100	115	100	91	100
Mupirocina	129	96,9	116	95,7	115	88,7	97	89,7
Oxacilina	132	78,5	124	80,6	115	67,8	98	65,3
Penicilina	132	15,2	124	16,9	115	17,4	98	13,3
Rifampicina	132	97	123	99,2	116	98,3	89	98,9
Teicoplanina	132	100	124	100	115	100	98	100
Tetraciclina	132	85,6	124	91,9	115	87,8	75	97,3
Tobramicina	133	71,7	122	81,1	115	73,9	78	79,5
Vancomicina	132	100	124	100	115	100	99	100

Eritromicina disminuyó su actividad considerablemente a menos de la mitad de los aislamientos, incluso al 38% en muestras de urgencias, mientras que clindamicina fue sensible en el 75%, independientemente de la procedencia. Las quinolonas sólo fueron útiles en el 65% de los casos excepto en atención primaria, donde aumentó la sensibilidad al 79,1% en 2014.

Tabla 37. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de atención primaria (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=162	%	n=193	%	n=183	%	n=132	%
Ácido fusídico	157	92	180	92,2	182	97,8	80	95
Amikacina	157	81,5	180	81,7	182	81,2	73	91,8
Amoxi/Clav	158	81,6	180	77,8	182	76,9	127	85,8
Ciprofloxacina	159	66,7	182	61,5	183	57,9	92	65,2
Clindamicina	158	77,2	182	75,3	183	82	129	76
Trimet/Sulfa	159	99,4	182	97,3	183	98,4	129	99,2
Daptomicina	156	100	180	100	183	100	102	100
Eritromicina	158	63,3	182	61	183	67,2	129	48,8
Fosfomicina	159	96,9	182	92,3	183	97,3	127	98,4
Gentamicina	159	90,6	182	88,5	183	90,7	93	91,4
Levofloxacina	158	70,9	182	64,8	183	63,9	129	79,1
Linezolid	155	100	182	100	183	100	124	100
Mupirocina	155	91	174	84,5	182	91,2	122	94,3
Oxacilina	158	82,3	182	79,1	183	77	129	85,3
Penicilina	158	23,4	182	20,3	183	15,8	129	20,9
Rifampicina	157	100	180	96,1	182	99,5	113	100
Teicoplanina	158	100	180	100	183	100	129	100
Tetraciclina	158	81,6	182	86,8	183	93,4	89	87,6
Tobramicina	158	75,9	180	71,1	182	73,1	91	81,3
Vancomicina	158	100	180	100	183	100	129	100

Tabla 38. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de urgencias (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=66	%	n=54	%	n=50	%	n=38	%
Ácido fusídico	64	95,3	52	98,1	48	100	20	100
Amikacina	56	87,5	52	90,4	48	85,4	20	85
Amoxi/Clav	64	68,8	52	78,8	48	72,9	36	69,4
Ciprofloxacina	64	71,9	53	71,7	48	68,8	26	27,7
Clindamicina	64	76,6	53	69,8	48	77,1	38	76,3
Trimet/Sulfa	64	98,4	53	96,2	48	100	38	100
Daptomicina	64	100	53	100	48	100	24	100
Eritromicina	64	67,2	53	62,3	48	60,4	38	39,5
Fosfomicina	64	98,4	53	94,3	48	95,8	38	97,4
Gentamicina	64	96,9	53	92,5	48	87,5	26	96,2
Levofloxacina	64	75	53	73,6	48	68,8	38	63,2
Linezolid	62	100	53	100	48	100	38	100
Mupirocina	57	94,7	51	92,2	47	91,5	38	97,4
Oxacilina	64	68,8	53	79,2	48	72,9	38	65,8
Penicilina	63	11,1	53	11,3	48	14,6	38	15,8
Rifampicina	63	96,8	52	96,2	48	100	34	84,1
Teicoplanina	64	100	53	100	48	100	38	100
Tetraciclina	64	79,7	53	84,9	48	91,7	24	95,8
Tobramicina	64	79,7	52	82,7	48	83,3	25	76
Vancomicina	64	100	53	100	48	100	38	100

Tabla 39. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes de consultas externas (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=111	%	n=150	%	n=177	%	n=102	%
Ácido fusídico	105	97,1	146	95,9	170	92,4	71	98,6
Amikacina	105	88,6	146	82,2	170	78,2	61	85,2
Amoxi/Clav	105	79	146	80,8	170	70	98	76,5
Ciprofloxacina	105	76,2	147	98	172	58,1	72	61,1
Clindamicina	105	76,2	147	70,1	172	76,7	101	74,3
Trimet/Sulfa	105	96,2	147	98,6	172	94,8	101	94,1
Daptomicina	104	100	147	100	169	100	81	100
Eritromicina	105	60	147	63,3	172	55,8	101	48,5
Fosfomicina	105	99	147	99,3	172	95,3	97	95,9
Gentamicina	105	95,2	147	91,8	172	87,8	73	94,5
Levofloxacina	105	77,1	147	71,4	172	59,9	101	62,4
Linezolid	105	100	147	100	171	100	97	100
Mupirocina	103	90,5	142	88,7	157	92,4	95	95,8
Oxacilina	105	81,9	147	82,3	172	72,1	101	75,2
Penicilina	105	14,3	146	22,6	172	9,9	101	12,9
Rifampicina	105	100	146	98,6	170	97,1	90	100
Teicoplanina	105	100	147	100	172	100	101	100
Tetraciclina	105	90,5	147	87,8	172	84,3	71	93
Tobramicina	105	83,8	145	74,5	170	68,8	73	79,5
Vancomicina	105	100	146	100	172	100	101	100

Respecto a *E. faecalis*, ampicilina no presentó resistencias en 2014 y la sensibilidad fue 100% (Tablas 40-43). Aunque en cifras globales la sensibilidad a aminoglucósidos de altas dosis aumentó a lo largo del estudio, en hospital, urgencias y consultas externas disminuyó considerablemente en 2014 (46,6% y 50,5% para GM500 y STP1000 en muestras hospitalarias). No así en atención primaria, donde la sensibilidad alcanzó el 74,6% y 72% para esos antibióticos al final el estudio. La pérdida de actividad de linezolid no tuvo relación con la procedencia, al contrario que en el caso de las quinolonas, que fue más baja en los aislamientos procedentes de muestras hospitalarias.

Tabla 40. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedentes de hospital (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=126	%	n=118	%	n=121	%	n=103	%
Ampicilina	122	100	104	98,1	119	99,2	103	100
Ciprofloxacina	122	50,8	144	56,1	120	45	103	40,8
Daptomicina	122	100	114	100	119	100	97	100
Fosfomicina	60	98,3	60	96,7	120	46,7	99	87,9
Levofloxacina	122	54,1	114	58,8	120	51,7	103	42,7
Linezolid	122	96,7	114	99,1	120	98,3	103	99
Nitrofurantoína	59	98,3	57	98,2	55	98,2	58	96,6
Penicilina	122	97,5	114	91,2	120	98,3	98	94,9
GM500	122	44,3	104	57,7	119	53,8	103	46,6
ST1000	122	49,2	104	68,3	119	64,7	103	50,5
Teicoplanina	121	100	113	100	120	100	102	100
Tetraciclina	122	10,7	114	14,9	120	20	99	14,1
Vancomicina	121	100	114	100	120	100	103	100

Tabla 41. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedentes de atención primaria (2011- 2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=264	%	n=278	%	n=290	%	n=281	%
Ampicilina	262	99,2	269	98,5	288	98,6	281	100
Ciprofloxacino	264	62,5	277	62,8	290	63,4	281	72,6
Daptomicina	262	100	269	100	290	100	278	100
Fosfomicina	243	95,5	255	92,2	290	88,3	280	93,6
Levofloxacina	263	64,3	273	65,9	290	66,6	279	75,6
Linezolid	51	99,2	273	98,2	290	97,9	280	99,3
Nitrofurantoína	238	89,3	253	99,2	290	89,7	273	99,3
Penicilina	263	98,5	273	94,1	290	98,3	281	96,4
GM500	261	65,5	265	64,2	288	69,1	279	74,6
ST1000	261	63,2	265	67,9	288	72,2	279	72
Teicoplanina	263	100	273	100	290	100	280	100
Tetraciclina	263	13,7	273	13,9	290	13,1	278	10,8
Vancomicina	263	100	273	100	290	100	280	100

Tabla 42. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedente de urgencias (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=31	%	n=38	%	n=29	%	n=39	%
Ampicilina	30	100	35	97,1	29	100	38	100
Ciprofloxacino	30	50	37	54,1	29	51,7	38	52,6
Daptomicina	30	100	36	100	29	100	38	100
Fosfomicina	12	100	22	86,4	13	100	32	97
Levofloxacino	30	50	37	54,1	29	51,7	36	55,3
Linezolid	30	100	37	100	29	100	36	100
Nitrofurantoina	12	100	22	95,5	13	100	29	100
Penicilina	30	100	37	91,9	29	96,6	38	97,4
GM500	30	43,3	35	71,4	29	62,1	38	57,9
ST1000	30	50	35	80	29	69	38	63,2
Teicoplanina	30	100	37	100	29	100	37	100
Tetraciclina	30	10	37	13,5	29	10,3	33	27,3
Vancomicina	30	100	37	100	29	100	38	100

Tabla 43. Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Enterococcus faecalis* procedente de consultas externas (2011-2014).

Antimicrobiano	2011		2012		2013		2014	
	n=45	%	n=63	%	n=71	%	n=43	%
Ampicilina	45	100	60	100	71	100	43	100
Daptomicina	44	100	61	100	70	100	43	100
Fosfomicina	30	96,7	61	59	49	75,5	42	97,7
Levofloxacina	45	66,7	61	55,7	71	59,2	43	65,1
Linezolid	45	100	61	98,4	71	98,6	43	100
Nitrofurantoína	29	100	38	10	49	100	36	97,2
Penicilina	45	100	61	98,4	71	98,6	41	100
GM500	45	55,6	60	58,3	71	66,2	43	60,5
ST1000	45	53,3	60	70	71	69	43	65,1
Teicoplanina	44	100	61	100	71	98,6	43	100
Tetraciclina	45	20	61	23	71	21,1	43	11,6
Vancomicina	45	100	61	100	71	100	43	100

D. Susceptibilidad antimicrobiana según el área

El otro punto de interés que nos planteamos fue estudiar si el origen (área) de los aislamientos pudo influir en la sensibilidad antimicrobiana. Las áreas que hemos considerado para este estudio han sido las de cultivos de sangre, tracto respiratorio inferior (TRI) y orina (Tablas 44-63). El área de exudados la hemos desechado porque agrupa a diversos tipos de muestras, al igual que el área de líquidos estériles, en este caso porque el número de aislamientos es pequeño.

La tabla 44 muestra los aislamientos de *E. coli* según su área. En 2011, excepto imipenem, que fue levemente más activo en las muestras del TRI, todos los microorganismos aislados en hemocultivos presentaron una sensibilidad antimicrobiana mayor, incluyendo C3^aG, cefepime, piperacilina/tazobactam y quinolonas, estas últimas con casi el doble de sensibilidad que las del tracto respiratorio (59,8% y 26,8%, respectivamente). Aunque el número de microorganismos aislado fue muy diferente entre los que procedían de orina y los del TRI, también fue mayor la sensibilidad en todos los antimicrobianos en el primero, más acusada aún en el caso de las quinolonas (65,3%).

En 2012, la tendencia fue la misma, con una sensibilidad global menor a los antimicrobianos en las muestras de TRI (Tabla 45). En el caso de las quinolonas, la sensibilidad se llegó a multiplicar por 2, 4 y 3 veces (2011, 2013 y 2014) en las muestras de las otras áreas (Tablas 46 y 47). La sensibilidad de las C3^aG y cefepime osciló entre 86-88% en hemocultivos y en urocultivos, mientras que los aislamientos del TRI fue del 53,8 en cefotaxima y 57,5%, en cefepime. Por el contrario, piperacilina/tazobactam presentó más resistencias en las muestras procedentes de hemocultivos, probablemente por ser un antimicrobiano de uso exclusivamente hospitalario. En 2 y 2014 ocurrió algo parecido a los años anteriores, pero incluyendo también a piperacilina/tazobactam (97,3% y 100% en hemocultivos y 92,3% y 90,9% en las muestras del TRI, respectivamente), y a imipenem, que en las muestras respiratorias en 2014 casi alcanzó el 8% de resistencia.

Tabla 44. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento. 2011.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=84	%	n=42	%	n=2005	%
Amikacina	83	100	42	95,2	15	100
Amoxi/Clav.	81	71,6	41	63,4	2004	83,1
Ampicilina	81	40,7	41	14,6	2004	34,8
Aztreonam	82	82,9	42	64,3	14	85,7
Cefazolina	81	79	41	53,7	1999	84,3
Cefepime	82	87,8	41	68,3	2000	90,5
Cefotaxima	81	84	41	68,3	2003	89,1
Cefoxitina	81	93,8	41	95,1	1999	94,4
Ceftazidima	82	85,4	42	69	2000	89,4
Cefuroxima	81	82,7	40	62,5	1999	85,5
Ciprofloxacina	82	59,8	41	26,8	2005	65,3
Cotrimoxazol	82	57,3	41	48,8	2005	64,4
Gentamicina	82	91,5	41	87,8	2005	89,7
Imipenem	82	98,8	41	100	2000	99,8
Piper/Tazo.	82	93,9	41	87,7	2000	96,5
Tobramicina	82	86,6	41	78	1999	89,6
Tigeciclina	82	100	41	100	14	100
Ertapenem	79	98,7	40	100	13	100

Tabla 45. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento. 2012.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RES.P. INF.		UROCULTIVO	
	n=85	%	n=40	%	n=2177	%
Amikacina	84	100	40	100	15	100
Amoxi/Clav.	85	68,2	39	59	2171	83,1
Ampicilina	85	20	39	12,8	1880	35,9
Aztreonam	85	87,1	40	50	-	-
Cefazolina	85	75,3	39	43,6	1821	81,8
Cefepime	84	88,1	40	57,5	1825	88,2
Cefotaxima	85	87,1	39	53,8	1896	86,3
Cefoxitina	84	95,2	39	84,6	1821	93,1
Ceftazidima	84	86,9	40	55	1827	87
Cefuroxima	85	77,6	39	51,3	1820	82,1
Ciprofloxacina	85	55,3	40	15	2166	68,8
Cotrimoxazol	85	44,7	40	45	2172	66,7
Gentamicina	85	85,9	40	75	2162	88,9
Imipenem	85	100	40	100	1825	99,6
Piper/Tazo.	85	90,6	40	92,5	1825	97,4
Tobramicina	84	83,3	40	77,5	1849	86,3
Tigeciclina	84	98,8	40	97,5	-	-
Ertapenem	84	97,6	38	97,4	-	-

Tabla 46. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento. 2013.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF		UROCULTIVO	
	n=116	%	n=40	%	n=2361	%
Amikacina	109	100	38	97,4	28	100
Amoxi/Clav.	108	77,8	38	50	2359	82,5
Ampicilina	108	38	38	13,2	2359	35
Aztreonam	109	80,7	38	55,3	24	79,2
Cefazolina	108	73,1	38	52,6	2359	82,2
Cefepime	109	82,6	38	68,4	2360	89,5
Cefotaxima	108	82,4	38	57,9	2359	87,2
Cefoxitina	108	97,2	38	73,7	2356	92,2
Ceftazidima	109	82,6	38	57,9	2360	87,8
Cefuroxima	108	82,4	38	57,9	2358	84,3
Ciprofloxacina	109	63,3	38	26,3	2360	67,2
Cotrimoxazol	109	64,2	38	50	2360	65,6
Gentamicina	109	90,8	38	86,8	2360	88,5
Imipenem	109	100	38	92,1	2360	99,4
Piper/Tazo.	109	94,5	38	84,2	2357	97,2
Tobramicina	109	89	38	81,6	2359	88,2
Tigeciclina	109	99,1	38	100	24	100
Ertapenem	108	99,1	38	97,4	24	100

Tabla 47. Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* según el área de aislamiento. 2014.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP INF		UROCULTIVO	
	n=78	%	n=39	%	n=2052	%
Amikacina	75	100	38	100	450	99,6
Amoxi/Clav.	75	85,3	38	55,3	2047	78,7
Ampicilina	74	35,1	38	5,3	2049	34,9
Aztreonam	52	80,8	26	61,5	20	85
Cefazolina	51	76,5	25	48	1365	83,4
Cefepime	75	88	39	79,5	1386	89,9
Cefotaxima	75	85,3	38	60,5	1869	88,3
Cefoxitina	75	93,3	38	65,8	1811	93,5
Ceftazidima	75	86,7	39	61,5	1846	90,4
Cefuroxima	74	82,4	38	47,6	1948	84,9
Ciprofloxacina	74	70,3	39	10,3	2049	68
Cotrimoxazol	75	65,3	39	41	2046	68,3
Ertapenem	72	100	36	94,4	459	100
Gentamicina	75	86,7	39	71,8	2047	90,3
Imipenem	74	100	39	92,3	1808	99,7
Piper/Tazo.	74	97,3	39	87,2	1807	97,5
Tobramicina	61	83,6	33	78,8	1866	89
Tigeciclina	70	100	38	100	25	100

Las Tablas 48-51 muestran los datos de *K. pneumoniae* a lo largo de los años.

Tabla 48. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento. 2011.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=20	%	n=11	%	n=309	%
Amikacina	18	100	11	100	4	100
Amoxi/Clav.	18	83,3	11	72,7	308	89,3
Cefazolina	18	94,4	11	45,5	308	90,6
Cefepime	18	94,4	11	45,5	309	95,1
Cefotaxima	18	94,4	11	45,5	308	94,2
Cefoxitina	18	94,4	11	63,6	308	93,2
Ceftazidima	18	94,4	11	45,5	309	93,2
Cefuroxima	18	94,4	11	36,4	308	88
Ciprofloxacina	18	88,9	11	72,7	308	92,5
Cotrimoxazol	18	88,9	11	81,8	309	90,6
Gentamicina	18	94,4	11	63,6	309	95,8
Imipenem	18	100	11	90,9	309	99
Piper/Tazo.	18	100	11	72,7	309	91,9
Tobramicina	18	94,4	11	63,6	309	96,4
Tigeciclina	18	94,4	11	72,7	-	-
Ertapenem	17	100	11	100	-	-
Aztreonam	18	94,4	11	45,5	-	-

Aunque los aislamientos en hemocultivos y cultivos de TRI son muy bajos, los procedentes de muestras respiratorias también indican tendencia a presentar menos sensibilidad que los procedentes de las otras áreas, incluyendo antimicrobianos de amplio espectro, excepto en 2014, donde la resistencia a C3^aG fue mayor en los aislamientos a partir de hemocultivos. La resistencia a imipenem alcanzó cifras del 7,7% en 2014 en muestras respiratorias y no hubo resistencias en muestras de sangre. Es importante recalcar la disminución de sensibilidad en las C3^aG y cefepime. Cefotaxima fue resistente en el 5,8% en 2 y en 11,6% en 2014 en muestras de orina, lo que podría llegar a suponer, a falta de la comprobación definitiva, el aumento de BLEE en estos años.

Tabla 49. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento. 2012.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=9	%	n=15	%	n=429	%
Amikacina	8	100	15	100	-	-
Amoxi/Clav.	8	100	14	57,1	429	88,1
Cefazolina	8	87,5	14	57,1	426	86,2
Cefepime	8	87,5	15	66,7	426	92
Cefotaxima	8	87,5	14	57,1	426	91,3
Cefoxitina	8	87,5	14	78,6	426	95,3
Ceftazidima	8	87,5	15	60	426	91,8
Cefuroxima	8	87,5	14	57,1	426	88,5
Ciprofloxacina	8	87,5	15	73,3	429	90,7
Cotrimoxazol	8	75	15	66,7	429	84,8
Gentamicina	8	100	15	80	429	97
Imipenem	8	100	15	93,3	426	99,8
Piper/Tazo.	8	100	15	6,7	426	92,3
Tobramicina	8	100	15	73,3	426	96,2
Tigeciclina	8	10	15	86,7	-	-
Ertapenem	8	100	14	78,6	-	-
Aztreonam	8	75	15	46,7	-	-

Tabla 50. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento. 2013.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF		UROCULTIVO	
	n=23	%	n=37	%	n=409	%
Amikacina	23	100	36	100	8	100
Amoxi/Clav.	23	78,3	36	69,4	408	87
Cefazolina	23	69,6	36	77,8	408	85,5
Cefepime	23	95,7	36	83,3	408	92,6
Cefotaxima	23	95,7	36	86,1	408	91,4
Cefoxitina	23	87	36	94,4	408	94,1
Ceftazidima	23	95,7	36	83,3	409	92,2
Cefuroxima	23	91,3	36	86,1	408	88
Ciprofloxacina	23	87	36	88,9	409	89,2
Cotrimoxazol	23	78,3	36	86,1	408	89,7
Gentamicina	23	87	36	91,7	409	93,4
Imipenem	23	100	36	100	409	99,3
Piper/Tazo.	23	87	35	80	409	91,2
Tobramicina	23	87	36	88,9	409	93,9
Tigeciclina	23	95,7	36	88,9	6	100
Ertapenem	23	95,7	36	100	4	100
Aztreonam	23	95,7	36	86,1	-	-

Tabla 51. Sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* según el área de aislamiento. 2014.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESPIR INF		UROCULTIVO	
	n=19	%	n=29	%	n=424	%
Amikacina	19	94,7	29	100	142	98,6
Amoxi/Clav.	19	78,9	29	89,7	422	84,4
Cefazolina	9	66,7	18	94,4	282	83
Cefepime	19	68,4	29	93,1	284	88,4
Cefotaxima	19	68,4	29	93,1	421	89,8
Cefoxitina	19	89,5	29	89,7	420	94
Ceftazidima	19	68,4	29	93,1	422	91
Cefuroxima	19	68,4	29	86,2	421	87,4
Ciprofloxacina	19	78,9	29	89,7	423	87,7
Cotrimoxazol	19	84,2	29	89,7	423	87
Gentamicina	19	89,5	29	96,6	423	92,4
Imipenem	19	100	29	96,6	421	98,8
Piper/Tazo.	19	89,5	29	89,7	420	94,3
Tobramicina	16	81,3	26	96,2	422	91,2
Tigeciclina	18	77,8	28	89,3	5	80
Ertapenem	18	88,9	28	100	142	97,9
Aztreonam	9	66,7	18	94,4	4	100

Respecto a *P. aeruginosa* (Tablas 52-55), todos los antimicrobianos estudiados presentaron más actividad frente a los microorganismos que procedían de muestras de orina que de aquellos de muestras respiratorias. Esto incluye aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina), cefepime y ceftazidima, antimicrobianos muy usados en el tratamiento de infecciones hospitalarias por *Pseudomonas.sp.* Incluso imipenem, con el que la diferencia de sensibilidad fue mayor al 10% durante todos los años en los aislamientos de las diferentes áreas.

Tabla 52. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento. 2011.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=8	%	n=115	%	n=65	%
Amikacina	8	100	113	84,1	38	100
Aztreonam	8	50	113	65,5	37	86,5
Cefepime	8	100	115	71,3	63	81
Ceftazidima	8	100	115	72,2	65	93,8
Ciprofloxacina	8	75	114	64	65	73,8
Colistina	1	100	69	98,6	38	94,7
Fosfomicina	8	12,5	105	39	64	43,8
Gentamicina	8	87,5	115	56,5	64	71,9
Imipenem	8	100	115	76,5	62	96,8
Meropenem	8	100	103	83,5	36	100
Piper/Tazo.	8	100	115	81,7	62	96,8
Tobramicina	8	87,5	115	73	62	77,4

En el caso de piperacilina/tazobactam, la diferencia entre las resistencias entre TRI y orina osciló entre el 15-18%, excepto en 2012, donde la resistencia a piperacilina/tazobactam fue muy baja en las 2 áreas (sensibilidad 94,5% TRI y 100% orinas). Fosfomicina fue el antimicrobiano con más resistencias en las muestras

procedentes de orina durante todos los años, probablemente por su uso en el tratamiento de cistitis no complicadas.

Tabla 53. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento. 2012.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=19	%	n=115	%	n=94	%
Amikacina	19	100	115	87	82	96,3
Aztreonam	19	84,2	109	75,2	82	90,2
Cefepime	19	100	115	85,2	94	94,7
Ceftazidima	19	94,7	115	88,7	94	96,8
Ciprofloxacina	19	68,4	115	59,1	94	75,5
Colistina	18	11,1	114	65,8	82	95,1
Fosfomicina	18	50	108	57,4	94	31,9
Gentamicina	19	73,7	109	63,6	94	78,7
Imipenem	19	100	115	81,7	94	91,5
Levofloxacino	18	72,2	108	67,6	82	75,6
Meropenem	18	100	108	88,9	82	97,6
Piper/Tazo.	19	100	109	94,5	94	100
Tobramicina	19	78,9	109	76,1	94	80,9

Tabla 54. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento. 2013.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF		UROCULTIVO	
	n=6	%	n=184	%	n=62	%
Amikacina	6	100	184	77,7	55	96,4
Aztreonam	6	83,3	184	73,4	55	87,3
Cefepime	6	83,3	183	74,3	62	88,7
Ceftazidima	6	83,3	184	77,2	62	95,2
Ciprofloxacina	6	100	184	52,2	62	58,1
Colistina	2	100	181	51,4	55	94,5
Fosfomicina	6	16,7	180	46,7	62	43,5
Gentamicina	6	83,3	184	48,4	62	56,5
Imipenem	6	100	183	77,6	62	87,1
Levofloxacino	6	100	180	55,6	55	54,5
Meropenem	6	100	180	81,7	55	90,9
Piper/Tazo.	6	83,3	184	84,8	62	96,8
Tobramicina	6	100	184	69	62	64,5

Tabla 55. Sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* según el área de aislamiento. 2014.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=9	%	n=143	%	n=81	%
Amikacina	8	75	137	86,9	79	91,1
Aztreonam	9	88,9	143	73,4	78	85,9
Cefepime	8	87,5	142	71,3	80	77,5
Ceftazidima	9	100	142	82,4	81	90,1
Ciprofloxacina	9	88,9	143	55,2	81	77,8
Colistina	9	88,9	143	93,7	78	89,7
Fosfomicina	6	66,7	91	54,9	48	52,1
Gentamicina	9	55,6	143	53,8	80	68,8
Imipenem	9	88,9	143	73,4	81	84
Levofloxacino	7	71,4	136	54,4	77	79,2
Meropenem	9	100	143	75,5	77	90,9
Piper/Tazo.	9	100	143	79	81	87,7
Piperacilina	9	100	27	74,1	17	88,2
Tobramicina	9	88,9	143	78,3	80	85

Las Tablas 56-59 muestran la sensibilidad antibiótica de *S. aureus*. Al contrario de los anteriores microorganismos, en los que la sensibilidad era menor en aquellos aislados de muestras respiratorias, los antimicrobianos fueron menos activos en los procedentes de orina. En 2011, SARM fue aislado en 12,2% y 21,1% en muestras de sangre y TRI, respectivamente, y en el 50% en muestras de orina. Esta importante disminución de sensibilidad a oxacilina fue más acusada en 2013, donde SARM fue aislado en el 40% y 61,1%, en muestras respiratorias y de orina.

Tabla 56. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento. 2011.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=41	%	n=38	%	n=14	%
A. Fusídico	41	100	38	94,7	11	72,7
Amikacina	41	90,2	38	81,6	11	72,7
Amoxi/Clav.	41	85,4	38	76,3	11	53,8
Clindamicina	41	90,2	38	73,7	12	75
Cotrimoxazol	41	100	38	100	14	92,9
Daptomicina	40	100	37	100	10	100
Eritromicina	41	78	38	60,5	12	33,3
Fosfomicina	41	95,1	38	97,4	14	92,9
Gentamicina	41	97,6	38	100	14	92,9
Levofloxacino	41	82,9	38	63,2	12	50
Linezolid	41	100	37	100	10	100
Mupirocina	39	97,4	35	100	8	100
Oxacilina	41	87,8	38	78,9	12	50
Penicilina	41	29,3	38	15,8	12	16,7
Rifampicina	41	100	38	97,4	11	81,8
Teicoplanina	41	100	38	100	12	100
Tetraciclina	41	92,7	38	81,6	12	83,3
Tobramicina	41	92,7	38	73,7	13	61,5
Vancomicina	41	100	38	100	12	100

Tabla 57. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento. 2012.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=28	%	n=34	%	n=17	%
A. fusídico	27	96,3	34	94,1	15	93,3
Amikacina	28	92,9	34	73,5	15	93,3
Amoxi/Clav.	28	82,1	34	70,6	15	73,3
Ciprofloxacina	28	67,9	34	55,9	17	59,9
Clindamicina	28	67,9	34	73,5	17	94,1
Cotrimoxazol	28	100	34	94,1	17	100
Daptomicina	28	100	34	100	17	100
Eritromicina	28	53,6	34	67,6	17	47,1
Fosfomicina	28	100	34	97,1	17	94,1
Gentamicina	28	96,4	34	97,1	17	94,1
Levofloxacino	28	67,9	34	55,9	17	64,7
Linezolid	28	100	34	100	17	100
Mupirocina	28	100	34	97,1	15	80
Oxacilina	28	89,3	34	70,6	17	76,5
Penicilina	28	28,6	34	17,6	17	23,5
Rifampicina	28	96,4	34	100	15	93,3
Teicoplanina	28	100	34	100	17	100
Tetraciclina	28	96,4	34	97,1	17	94,1
Tobramicina	28	89,3	34	76,5	15	73,3
Vancomicina	28	100	34	97,1	17	100

Respecto al resto de antimicrobianos, todos fueron menos activos frente a los microorganismos procedentes de muestras de orina que a los de las otras áreas desde 2011 a 2013. Esto incluye quinolonas, macrólidos, lincosamidas (excepto en 2012), rifampicina, ácido fusídico y aminoglucósidos. En 2014, los aislamientos más

resistentes procedían del TRI, excepto frente a amikacina, clindamicina y eritromicina, que fueron menos activos en aquellos de muestras de hemocultivos.

Tabla 58. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento. 2013.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF		UROCULTIVO	
	n=37	%	n=41	%	n=18	%
A. fusídico	37	100	40	100	18	94,4
Amikacina	37	89,2	40	75	18	66,7
Amoxi/Clav.	37	89,2	40	57,5	18	38,9
Ciprofloxacina	37	86,5	40	55	18	22,2
Clindamicina	37	91,9	40	67,5	18	88,9
Cotrimoxazol	37	100	40	97,5	18	100
Daptomicina	37	100	40	100	18	100
Eritromicina	37	78,4	40	45	18	38,9
Fosfomicina	37	97,3	40	95	18	94,4
Gentamicina	37	94,6	40	97,5	18	94,4
Levofloxacino	37	89,2	40	55	18	22,2
Linezolid	37	100	39	100	18	100
Mupirocina	37	100	38	97,4	17	94,1
Oxacilina	37	89,2	40	60	18	38,9
Penicilina	37	29,7	40	17,5	18	16,7
Rifampicina	37	100	40	100	18	100
Teicoplanina	37	100	40	100	18	100
Tetraciclina	37	97,3	40	92,5	18	100
Tobramicina	37	89,2	40	67,5	18	50
Vancomicina	37	100	40	100	18	100

Tabla 59. Sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según el área de aislamiento. 2014.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP INF		UROCULTIVO	
	n=19	%	n= 42	%	n=17	%
A. Fusídico	11	100	36	97,2	10	100
Amikacina	10	70	29	82,8	10	90
Amoxi/Clav.	18	77,8	35	77,1	17	88,2
Ciprofloxacina	18	77,8	32	65,6	17	82,4
Clindamicina	19	68,4	41	80,5	17	94,1
Cotrimoxazol	19	100	41	97,6	17	100
Daptomicina	18	100	39	100	17	100
Eritromicina	19	52,6	41	58,5	17	76,5
Fosfomicina	19	100	39	97,4	17	100
Gentamicina	18	94,4	34	94,1	17	94,1
Levofloxacino	19	78,9	41	73,2	17	82,4
Linezolid	19	100	37	100	17	100
Mupirocina	18	100	40	92,5	17	94,1
Oxacilina	19	78,9	40	75	17	88,2
Penicilina	19	31,6	41	19,5	17	29,4
Rifampicina	11	100	38	97,4	10	100
Teicoplanina	19	100	39	100	17	100
Tetraciclina	18	100	33	100	17	94,1
Tobramicina	18	77,8	34	79,4	17	94,1
Vancomicina	19	100	41	100	17	100

Enterococcus faecalis (Tabla 60) presentó pocos aislamientos procedentes de hemocultivos y del TRI, así que hemos comparado los aislamientos de todos los años entre sí (Tablas 61, 62 y 63) para conocer si hubo algún cambio en cada área a lo largo del estudio. La sensibilidad antimicrobiana a ampicilina en muestras urinarias (2, 342 aislamientos, 2012, 373; 2, 340; y 2014,389) aumentó hasta llegar a 100% en 2014. Linezolid también aumentó su resistencia desde el 1,2% en 2 al 1,8% en 2 pero disminuyó al 0.5% en 2014. La sensibilidad a quinolonas se mantuvo entre el 63%-70% en todo el estudio.

Tabla 60. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento. 2011.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=14	S (%)	n=7	S (%)	n=342	S (%)
Ampicilina	13	100	7	100	341	99,4
Ciprofloxacina	13	69,2	7	28,6	342	61,1
Daptomicina	13	100	7	100	337	100
Levofloxacino	13	76,9	7	28,6	341	63
Linezolid	13	100	7	71,4	341	98,8
Penicilina	13	100	7	100	341	98,8
GM500	13	61,5	7	14,3	340	63,2
ST1000	13	76,9	7	42,9	340	60,6
Teicoplanina	13	100	7	100	341	99,7
Tetraciclina	13	7,7	7	14,3	341	14,1
Vancomicina	13	100	7	100	341	99,1

Por otro lado, la sensibilidad a ampicilina y linezolid fue del 100% en muestras de hemocultivos. Las quinolonas perdieron actividad de un modo importante desde casi el 70% en 2 a un tercio de los aislamientos en 2014. El año con mayor sensibilidad frente a los aminoglucósidos fue 2 (61,5% GM500 y 76,9% ST1000) pero disminuyó al 41,2% y 35,3% en 2014, respectivamente. Por el contrario, 2 fue el año con mayor

resistencia en los aislamientos de muestras de orinas pero la sensibilidad de estos antimicrobianos aumentó paulatinamente a lo largo de los años hasta el 71,3% GM500 y 69,3% ST1000 en 2014. Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina, teicoplanina y daptomicina, independientemente del área y año del que procedían.

Tabla 61. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento. 2012.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF.		UROCULTIVO	
	n=16	%	n=10	%	n=373	%
Ampicilina	16	100	7	100	362	98,1
Ciprofloxacino	16	31,3	10	30	373	63
Daptomicina	16	100	10	100	364	100
Levofloxacino	16	31,3	10	40	369	66,1
Linezolid	16	100	10	100	369	98,6
Penicilina	16	100	10	90	369	94
GM500	16	31,3	7	85,7	358	65,9
ST1000	16	62,5	7	85,7	358	69,6
Teicoplanina	16	100	10	100	369	98,4
Tetraciclina	16	18,8	10	40	369	15,7
Vancomicina	16	100	10	100	369	100

Tabla 62. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento. 2013.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP. INF		UROCULTIVO	
	n=26	%	n=9	%	n=390	%
Ampicilina	25	100	8	100	389	98,7
Ciprofloxacina	25	40	9	11	390	60
Daptomicina	25	100	9	100	387	100
Levofloxacino	25	44	9	22,2	388	63,4
Linezolid	25	100	9	88	390	98,2
Penicilina	25	100	9	9	390	98,5
GM500	25	48	8	25	389	67,4
ST1000	25	60	8	50	389	72,2
Teicoplanina	25	100	9	100	390	99,7
Tetraciclina	25	20	9	22,2	390	13,6
Vancomicina	25	100	9	100	390	100

Tabla 63. Sensibilidad antimicrobiana de *Enterococcus faecalis* según el área de aislamiento. 2014.

Antimicrobiano	HEMOCULTIVO		T.RESP INF		UROCULTIVO	
	n=18	%	n=3	%	n=389	%
Ampicilina	17	100	3	100	389	100
Ciprofloxacina	17	35,3	3	33,3	389	67,4
Daptomicina	12	100	3	100	384	100
Fosfomicina	12	100	3	100	388	94,6
Levofloxacino	17	35,3	3	33,3	387	71,2
Linezolid	16	100	3	100	387	99,5
Penicilina	17	88,2	3	100	387	96,6
GM500	17	41,2	3	0	387	71,3
ST1000	17	35,3	3	0	387	69,3
Teicoplanina	16	100	3	100	387	100
Tetraciclina	12	16,7	3	0	387	12,9
Vancomicina	17	100	3	100	388	100

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Al igual que en otros estudios (Téllez-Pérez 2000; Moreno-Flores 2013), *Salmonella* spp fue el microorganismo aislado en más ocasiones a lo largo de los años excepto en 2014 (Luquero 2007). El serogrupo B fue el más frecuente y presentó una sensibilidad muy baja a ampicilina con gran diferencia respecto a las cifras de amoxicilina/clavulánico, Cefotaxima fue activa en el 100% de los aislamientos, aproximadamente y las resistencias a trimetoprim/sulfametoxazol fueron alrededor del 10%. Estos datos coinciden con otros publicados (Müeller 2011; Martín-Pozo 2014; Ramos 1996). En un estudio realizado entre 2009-2010 (Toro M de 2014), la resistencia a sulfamidas fue del 68% y ninguno de sus aislamientos presentó resistencia a cefotaxima. Aunque la disminución de sensibilidad a quinolonas empieza a ser un importante problema de control mundial (Meakins 2008; Medalla 2013; O'Reagan 2010), los aislamientos de *Salmonella* recogidos en nuestra zona entre 2011-2014 presentaron cifras cercanas al 100%.

E. coli fue el microorganismo más frecuente en cifras globales, orinas y hemocultivos. Las resistencias de los aislamientos de muestras invasivas de *E. coli* a cefalosporinas de C3^a G durante 2010 y 2013 en España fue del 10-25% (ECDC 2014). En nuestro estudio, la sensibilidad a cefotaxima en cifras globales osciló entre 84,8-89,2% a lo largo de los 4 años, al igual que las procedentes de hemocultivos (84-85,2%), similares a las publicadas en nuestro país y superiores a las procedentes de muestras respiratorias (53,8-68%). La sensibilidad a quinolonas fue mayor en los aislamientos de *E. coli* procedente de urocultivos y superiores a otras publicaciones (Alonso 2003; Alós 2005; Queipo 2010). Al igual que en otros estudios, las resistencias hospitalarias de enterobacterias fueron mayores que las de Atención Primaria (Baquero 2006).

K. pneumoniae ha adquirido un importante papel en las infecciones de nuestra área, al igual que en muchos países de la UE y EEUU (Mirellis 2003; Díaz 2009;

EARS-Net 2013; EARS-Net 2014; CDC 2013). Además del aumento significativo de este microorganismo a lo largo del período, tanto globalmente como en muestras de orina TRI y exudados, el descenso en la sensibilidad a diferentes grupos de antimicrobianos también supone un problema en el tratamiento de las infecciones de las que es responsable (Horcajada 2005; Fariñas 2013). En 2012, las resistencias de *K. pneumoniae* a partir de muestras invasivas a cefaloporinas de 3ªG fue del 25,6% de media en la UE, con unas cifras muy elevadas en Bulgaria (74,8%). En nuestro estudio, la resistencia a cefotaxima de *K. pneumoniae* procedente de hemocultivos fue de 5,6%; 16,5% y 4,3% desde 2011 a 2013, con un importante aumento en 2014 (31,6%), cifras muy diferentes entre sí, probablemente por el bajo número de aislamientos de esta procedencia. En EEUU (CDC 2013), los aislamientos BLEE+ constituyeron el 23%. También en esos años hubo un aumento en la combinación de resistencias de C3ªG, fluorquinolonas y aminoglucósidos del 15% en 2010 al 21% en 2013 (EARS-Net 2013).

La resistencia a carbapenems en enterobacterias también supone un problema por su rápida dispersión entre diferentes especies y en diferentes países (Cercenado 2010; Cohen 2010; Gupta 2011; Nordman 2011, Poirel 2012; Nordman 2012; Muñoz-Price 2013; Oteo 2013c; Nordman 2013; Tängden 2015). Aunque las tasas de resistencia en *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron menores del 1%, más bajas que las globales de España que se encuentran entre el 1 y el 5% (EARS 2013, EARS 2014), en numerosas ocasiones estos microorganismos (especialmente *K. pneumoniae*) poseen otros mecanismos de resistencias, no sólo a betalactámicos, sino también a quinolonas, sulfamidas y aminoglucósidos, y se convierten en microorganismo multi o panresistente (Magiorakos 2012; Chen 2011; Tseng 2015) lo que hace casi inexistente la posible terapia disponible.

Si bien las resistencias a carbapenem no son demasiado altas en muchos países de la UE, mientras que en Grecia ha llegado a ser del 60% en 2013, probablemente estas cifras no sean reales ya que sólo corresponden a muestras invasivas (sangre y LCR) que presentan cifras más bajas de resistencias (Magiorakos, 2013) De hecho, *E. coli* y *K. pneumoniae* procedentes de hemocultivos no presentaron resistencias a carbapenem en

todo el estudio, excepto en 2011, donde *E. coli* sólo fue sensible en el 98,8% de los aislamientos.

Enterobacter spp es un microorganismos que presenta resistencias a penicilinas, con o sin asociación a ácido clavulánico, C1^aG y C2^aG, y puede desarrollar resistencias a C3^aG bajo presión en monoterapia. La resistencia a carbapenems produce un problema importante, más aún si va unido a otras de diferentes grupos como quinolonas, aminoglucósidos y trimetoprím/sulfametoxazol, antimicrobianos con buena actividad previamente frente a estos microorganismos. Aunque clásicamente el mayor número de resistencia a carbapenems se encuentran en *K. pneumoniae* y *E. coli*, en nuestro estudio *Enterobacter* spp fue la enterobacteria con mayor tasa de resistencia a imipenem de todas las enterobacterias aisladas (Robiotti 2014; Thaden, 2014). En el caso de *E. aerogenes*, aunque su resistencia ya estaba descrita, la resistencia fue del 15% en 2014, muy elevada respecto a las publicadas (Cantón 2002; Fernández-Cuenca 2006; Biendo 2008; Cantón 2012; Qin 2014).

En un estudio en EEUU se recogieron las enterobacterias (305) con resistencia a carbapenem entre 2008-2012 (Thaden 2014). El 60% de los aislamientos se adquirieron en la comunidad relacionados con cuidados de la salud, el 34% fue de origen intrahospitalario y el 6% de origen comunitario. El origen urinario fue el más frecuente, en el 58% de los casos (33% infección y 27% colonización), seguido del respiratorio (7% infección y 9% colonización). *K. pneumoniae* supuso el 91%, de todos los aislamientos, seguido de *E. coli* (6%) y *K. oxytoca* (2%). En nuestro estudio, la sensibilidad a carbapenems de *K. pneumoniae* de origen respiratorio fue del 90,9% y el 93,3% en los dos primeros años. Y aunque aumentó en 2013 y 2014, la sensibilidad fue menor que la de las otras muestras, con sensibilidad entre el 98,8-100% de los casos en orina y el 100% de hemocultivos a lo largo del estudio.

Actualmente, la pérdida de terapias disponibles frente a estos microorganismos multirresistentes o panresistentes ha llevado a la recuperación de “viejos antimicrobianos o en desuso” (Falagas 2014a; Falagas 2014b; Garau 2008; Soriano

2008; Livermore 2011; Michalopoulos 2011). Es el caso de fosfomicina, colistina, cloranfenicol, nitrofurantoína o tetraciclinas (Sánchez 2008). Cueto et al. encontraron que la resistencia frente a fosfomicina en *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE+ procedentes de muestras de orina fue del 0.3% y 7,3%, respectivamente, lo que supone una buena opción terapéutica ya que estos microorganismos suelen producir infecciones urinarias no complicadas (Cueto 2006; Caro 2012; Hernández 2009), aunque ya empiezan a aparecer un aumento en la resistencia de *K. pneumoniae* portadores de BLEE en pacientes tratados con estos antimicrobianos en estas infecciones (Rodríguez-Alviar 2013). En otros estudios sobre enterobacterias resistentes a carbapenems, el 50% o más de los aislamientos fueron sensibles a minociclina y doxiciclina (Qin 2014; Yamamoto 2014).

Existen numerosos estudios describiendo las resistencias a carbapenem de *P. aeruginosa* (Carmeli 1999; Riera 2011; Ciofi 2014). Meropenem disminuyó su actividad progresivamente frente a *P. aeruginosa* hasta el 81,3% en 2014, que fue el año con mayor número de resistencias. Estos datos son superiores a los publicados en España (Pardo 2010, Casal 2012) pero similares a otro realizado en Cartagena (Jimeno 2011), donde la resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenems fue del 17,5% en 2009 y 18,6% en 2010, superiores a las nuestras en 2011-2013 pero con cifras similares en 2014 (18,7%).

P. aeruginosa ha sido uno de los microorganismos más importantes durante todo el estudio, especialmente en infecciones del TRI, donde fue el microorganismo más frecuente. Los aislamientos procedentes del TRI fueron los que presentaron mayor resistencia, con unas cifras muy por encima de las publicadas (Pfaller 2001; Clemente 2012), probablemente por el uso excesivo de antimicrobianos en cuadros respiratorios, donde es necesario definir la colonización o la verdadera infección por este microorganismo. Colistina es un antimicrobiano con amplia actividad frente a *P. aeruginosa*. Aunque eran casi desconocidas, actualmente están apareciendo resistencias a este antimicrobiano (34,2% y 48,6% en las muestras respiratorias en 2012 y 2013 en nuestra área) (Cobo-Martínez 2003). Probablemente, este aumento de resistencia se

deba al uso abusivo en los pacientes con inhalaciones de colistina como tratamiento del EPOC, con el controvertido papel que presenta *P. aeruginosa* como colonizador en estos pacientes, más que como verdadero causante de neumonía (Cacho 2007).

En un estudio entre 2004-2008 (Pardo 2010), la resistencia a todos los antimicrobianos de *P. aeruginosa* fue menor en aquellos aislados de consultas externas y atención primaria frente a los de origen estrictamente intrahospitalario Meropenem presentó el 21,55%, 4,17% y 1,08% de resistencias en aislamientos de origen nosocomial, consultas externas y atención primaria, respectivamente, al igual que en otras publicación (Gomila 2006; Casal 2012), aunque las diferencias no fueron tan notorias (sensibilidad de meropenem 95% y 98% en hospital y atención primaria, respectivamente). En nuestro medio, la sensibilidad a carbapenems disminuyó hasta el 25% de los casos en 2014, fundamentalmente en muestras del TRI e independientemente de la procedencia

Con *A. baumannii* ocurre algo similar. Los primeros aislamientos resistentes a carbapenems aparecieron como consecuencia de un uso excesivo de este grupo de antimicrobiano para el tratamiento de un brote epidémico por *K. pneumoniae*, y presentaban también resistencias a quinolonas y aminoglucósidos, siendo sensibles exclusivamente a polimixina B y a sulbactam como única terapia (Go 1994; Bergogne-Bérézin 1996). De hecho, uno de los factores de riesgo para la colonización por *A. baumannii* panresistente es el uso previo de cefalosporinas y quinolonas, junto a la ventilación mecánica y larga estancia hospitalaria (García-Garmendía 1999, Paterson 2006). En 2013, más del 50% de *A.baumannii* resistentes a carbapenem aislados del sur y sureste de Europa también lo fueron a fluorquinolonas y aminoglucósidos (EARS 2014). Estas cifras aumentaron en EEUU, donde el número de aislamientos multirresistentes alcanzó el 63%. (CDC 2013). Y ni siquiera las asociaciones que se plantean hoy día, como colistina y fosfomicina, incluso con dos carbapenems diferentes simultáneamente son efectivas frente a las infecciones por estos microorganismos panresistentes (Cueto 2006). Otro problema añadido es el desarrollo de aislamientos resistentes a imipenem o tigeciclina del mismo clon durante el tratamiento correcto con

estos antimicrobianos (Núñez 1998; Rodríguez-Avial 2012), que aunque no es una situación frecuente puede suponer una amenaza en el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos.

La mayoría de los aislamientos de *A. baumannii* resistentes a carbapenems recogidos en nuestro estudio provenían de pacientes de otros centros y muchos presentaban el mismo patrón de sensibilidad antibiótica, probablemente porque se tratase del mismo clon. Estos aislamientos eran resistentes a ceftazidima, cefepime, ampicilina/sulbactam, trimetoprim/sulfametoxazol, quinolonas, colistina y aminoglucósidos (tobramicina y gentamicina), con exclusiva sensibilidad frente a amikacina. En un estudio realizado entre 1999-2005, las resistencias a carbapenems de *A. baumannii* en hospitales de 200-500 camas fue del 35,6% (Asencio 2008). En nuestro medio, la sensibilidad de *A. baumannii* a meropenem aumentó un 10% desde 2011 hasta 55,6% en 2014, lo que mejoró las posibilidades terapéuticas frente a este microorganismo aunque con cifras de resistencia superiores a las publicadas (EARS 2014; Kempf 2012).

S. aureus fue un importante microorganismo en nuestro estudio, tanto por el elevado número de aislamientos como por su resistencia a los antimicrobianos. Según los estudios EPINE 2012 y EPINE 2013), *S. aureus* fue el segundo microorganismo más frecuente en el 43% de los casos, cifras más elevadas que las del ENVIN 2011, donde SARM sólo constituyó la cuarta parte de aislamientos de *S. aureus*, al igual que en otro estudio europeo (EARS 2012). En nuestra área, el número global de SARM fue de 22,4%, 19,8% 27,2% y 23,4% desde 2011 a 2014, respectivamente. Nuestros datos coinciden con los de nuestro país, establecidos entre el 10% y 25% en 2014 (EARS 2014). En muestras invasivas, SARM se aisló en el 11-12% en los tres primeros años pero en 2014 hubo un aumento al 21% de los aislamientos de *S. aureus*. Por otra parte, SARM fue aislado en el 40% y 61,1%, en muestras respiratorias y de orina, respectivamente, cifras muy por encima de las publicadas (ECDC 2014).

Al contrario que en otros países, donde la resistencia a glucopeptidos es muy elevada, no se encontraron resistencias a vancomicina ni a linezolid durante todo el estudio, lo que supuso una buena terapia en las infecciones producidas por estos microorganismos multirresistentes (ECDC 2013; ECDC 2014).

Aunque clásicamente se ha creído en su bajo poder patógeno, *Enterococcus* spp son microorganismos cada vez más relacionados como causantes de enfermedades infecciosas, fundamentalmente *E. faecalis*, uno de los microorganismos más frecuentes en las infecciones urinarias. *E. faecium* también se aisló progresivamente a lo largo del estudio y juntos supusieron el 11,3% de los aislamientos en infecciones urinarias, al igual que en otras publicaciones (ECDC 2013c). Aunque la sensibilidad a ampicilina de *E. faecalis* es muy elevada, pueden causar problemas en atención primaria, especialmente en pacientes alérgicos a penicilinas o cuando la infección urinaria es producida por *E. faecium* con altas resistencias a estos antimicrobianos. En muchas ocasiones, fosfomicina y nitrofurantoína suponen una buena opción terapéutica en estas infecciones.

Su aislamiento como causa de bacteriemias fue importante, desde 5,3% en 2011 al 8% de frecuencia en 2014, similar a otras publicaciones (Álvarez-Lerma 2007; ENVIN-Helics 2011). Probablemente la mayoría de las ocasiones son de origen urinario (Martínez-Odrizola 2007), pero también está aumentando como causa de endocarditis (Gálvez-Aceval 2010). Aunque las endocarditis no son procesos frecuente, *Enterococcus* spp. es el tercer microorganismo productor de ese cuadro (14%), por delante de los SCN (Fernández-Hidalgo 2013). Este aumento en bacteriemias se agrava debido al elevado número de resistencias que presentan a GM500 y STP1000, antimicrobianos utilizados por su sinergia a ampicilina y vancomicina, en cuadros graves causados por estos microorganismos.

En algunos países, la resistencia de los enterococos a los glucopeptidos es muy elevada. En EEUU hasta el 77% de *E. faecium* y 9% de *E. faecalis* presentan resistencias a vancomicina. En Europa, el Reino Unido es el país con más resistencias

(32% *E. faecium* y 2,8% *E. faecalis*) (Woodford 2009; Cercenado 2010; CDC 2013). En España las cifras son muy inferiores, entre el 1% y menos del 5% (EARS 2014). Sin embargo, en nuestro estudio, no se aislaron resistencias a vancomicina.

Ampicilina disminuyó su actividad frente a *H. influenzae*, desde el 75,9% en 2011 al 67,1% en 2014, cifras similares a las del estudio VIRA 2002 (Picazo 2003) y otro a partir de aislamientos productores de OMA en niños entre 1999-2001 (Gené 2004). En otro estudio (Aracila 2003), la sensibilidad a ampicilina fue más baja que las nuestras (16%) pero la sensibilidad a amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, ciprofloxacina y tetraciclinas fue aproximadamente al 100%, similares a otras publicadas (Orden-Martínez 2005; García-Cobos 2008; Pérez-Trallero 2010; Castiñeiras 2011; García-Cobos 2014). En nuestro caso, la sensibilidad a amoxicilina/clavulánico osciló alrededor del 90%, igual a la de otros estudios. (Chernaoui 2015), y la actividad frente a quinolonas aumentó al 100% en 2014.

La sensibilidad a penicilina de *S. pneumoniae* fue del 61,8% en 2013 y 60,5%, en 2014, similar a un estudio realizado a partir de muestras de origen respiratorio (29,4% I y 13,1% R) (Liñares 2010; Gil-Setas), ya después de la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente, probablemente porque el mayor número de nuestros aislamientos también fueron de origen respiratorio. Sin embargo, en otras publicaciones, la sensibilidad a penicilina es mayor a las de nuestra área (Pfaller 2001; Oteo 2003a; Cabello 2008; Woolford 2009; Pérez-Trallero 2009; Pérez-Trallero 2010). Cefotaxima fue sensible en el 97,4% en 2014, igual que los datos de Pérez-Trallero et al. (Pérez-Trallero, 2010) y superior a las de un estudio a partir de muestras invasivas (sangre y LCR), con el 89% de sensibilidad (Oteo 2003_b). Aunque en 2013 macrólidos y cotrimoxazol presentaron menos actividad frente a *S.pneumoniae*, en 2014 la sensibilidad a eritromicina, clindamicina y cotrimoxazol fue similar a un estudio llevado a cabo en 2011 (Jones 2014). Por el contrario, levofloxacina disminuyó su actividad casi al 91,9 % de los aislamientos aunque fue más sensible que en otros estudios (Asencio 2012).

S. pyogenes fue sensible a penicilina y cefotaxima, así como a vancomicina y linezolid. La resistencia a las quinolonas fue estable, cerca del 10% de los aislamientos y las resistencias a eritromicina y a clindamicina llegaron al 27,5% y 21,6% en 2014, respectivamente. Estos datos son similares a un estudio llevado a cabo en Navarra en 2003-2004, donde la sensibilidad a macrólidos fue del 76,2% (Martínez-Salas 2006). Otros estudios presentan amplias diferencias de sensibilidad (Gordillo 2003; Beeckman 2005; Pérez-Trallero 2007; Pérez-Trallero 2013). Tampoco se detectaron resistencias a betalactámicos, glucopeptidos y linezolid en *S. agalactiae* y la sensibilidad a macrólidos y clindamicina aumentó desde 2011 a 2014, similar a otros estudios (Artiles 2012).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado desde 2011 a 2014, tanto en hemocultivos, orinas, como en líquidos estériles. Sus aislamientos aumentaron en las muestras de exudados de herida desde el 12,9% en 2011 al 16,9% en 2014.
2. *Klebsiella pneumoniae* aumentó considerablemente a lo largo del período de forma global así como en muestras de orina, TRI, hemocultivos, líquidos estériles y exudados de herida. *Streptococcus pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia* fueron los otros microorganismos aislados con mayor frecuencia en infecciones del TRI. *Enterococcus* spp, anteriormente considerados como microorganismos poco frecuentes o con bajo poder patógeno, se aislaron en más ocasiones a lo largo de los cuatro años en exudados, muestras de orina (*Enterococcus faecium*) y hemocultivos (*Enterococcus faecalis*), lo que aumenta su importancia en la etiología de determinadas infecciones.
3. *Staphylococcus epidermidis* disminuyó su frecuencia global fundamentalmente por su descenso en hemocultivos. *Staphylococcus aureus* también disminuyó globalmente así como en hemocultivos pero aumentó en muestras provenientes de exudados de herida. *Moraxella catharralis*, *Morganella morganii* y *Klebsiella oxytoca* disminuyeron considerablemente durante todo el estudio.
4. Se ha observado un aumento en el número de resistencias a cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*, fundamentalmente.), además de a otros grupos de antimicrobianos (quinolonas y aminoglucósidos), lo que dificulta el tratamiento de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos.

5. Las resistencias a carbapenems fueron inferiores al 1% en *E. coli* y *K. pneumoniae* pero muy elevadas en *Enterobacter* spp, especialmente en *E. aerogenes* (15% en 2014). El resto de enterobacterias no presentaron resistencias a estos antimicrobianos.
6. *Acinetobacter baumannii* aumentó su sensibilidad a aminoglucósidos a lo largo del estudio al igual que a carbapenems, aunque frente a este último grupo sigue presentando cifras muy elevadas de resistencias (45% a 55% de sensibilidad en 2014).
7. *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente en muestras del tracto respiratorio inferior y su sensibilidad antibiótica fue menor en los aislamientos procedentes de estas muestras, lo que hace más importante todavía afianzar el diagnóstico de colonización vs infección antes del tratamiento empírico.
8. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina disminuyó su frecuencia entre el 10-12% los tres primeros años pero en 2014 aumentó al 21% en muestras invasivas. Aunque las cifras se encuentran dentro de las descritas para nuestro país, no se puede disminuir la atención al control sobre estos microorganismos.
9. El aumento en los aislamientos de *E. faecalis* y *E. faecium* en bacteriemias junto a la disminución de su sensibilidad a aminoglucósidos de altas dosis (GM500 y ST100) supuso un problema en el tratamiento de infecciones graves por estos microorganismos.
10. Pese a las elevadas cifras comunicadas en numerosos estudios, no se encontró resistencia a vancomicina en *Staphylococcus* spp ni *Enterococcus* spp ni en el resto de bacterias grampositivas estudiadas.
11. Es importante el diagnóstico correcto del cuadro infeccioso para no utilizar antibióticos de un modo innecesario, especialmente antibióticos de amplio

espectro En determinadas infecciones, el uso de antimicrobianos como fosfomicina, ácido fusídico, colistina o nitrofurantoína, con alta actividad frente a la mayoría de los microorganismos que las producen, es una buena opción terapéutica.

12. Dada la diferencia entre áreas y procedencias, sería conveniente realizar periódicamente estudios concretos y ajustar el tratamiento antibiótico empírico y dirigido dependiendo del área de procedencia (hospital y atención primaria) y del tipo de infección.

13. Es imprescindible conocer la situación epidemiológica local de los microorganismos para establecer recomendaciones, valorar la gravedad de cada caso y las características de los pacientes, e introducir mecanismos de control para asegurar el uso adecuado de los antimicrobianos utilizados como consecuencia de este problema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar L, Canut A, Cobo J, Giménez MJ, Rodríguez A. Análisis farmacocinético en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antibiótico. Procedimientos SEIMC. 2013.
2. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch Med Res 2005; 36:697-705.
3. Alonso M, Abad MI. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. Med Clin (Barc) 2003; 120:361-4.
4. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23 (1): 3-8.
5. Alós JI, Andreu A, Arribas L, Cabero L, Cueto M de, López-Sastre J et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31:159-172.
6. Álvarez de Luna FF, Causse M, Ibarra A, Rodríguez FC, Casal M. *Streptococcus pneumoniae*: resistencia antibiótica y serotipos en un periodo de dos años Rev Esp Quimioter 2005; 18 (3): 217-221.
7. Álvez F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños. An Pediatr Contin 2010; 8 (5): 221-30.
8. Álvarez J, Martínez C, Vidal A, Saavedra MD, Iglesias A, Forga X, por el grupo de estudio de las infecciones del Bages-Berguedà. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. Aten Primaria 2002; 30 (8): 490-495.
9. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23:4-9.
10. Aracila B, Gómez-Garcés JL, Alós JI, Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC). Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 131-136.

11. Ardanuy C, Cercenado E, Morosini MI, Torre C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en grampositivos. 2011 Procedimientos en Microbiología Clínica 39. ISBN-978-84-615-4094-5.
12. Artiles F, Cañas A, Álamo I, Lafarga B. Fenotipos y mecanismos de resistencia a macrólidos y lincosamidas en aislados de *Streptococcus agalactiae* con significación clínica en un período de ocho años (2002-2010). Rev Esp Quimioter 2012; 25 (1): 42-46.
13. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999, 6; 281(1): 61-6.
14. Asche C, McAdam-Marx C, Seal B, Crookston B, Mullins CD. Treatment costs associated with community acquired pneumonia by community level of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2008; 61(5):1162-1168.
15. Asencio MA, Carranza R, Huertas M. Resistencia a antimicrobianos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro entre junio de 2009 y mayo de 2010. Rev Esp Quimioter 2012; 25 (3): 183-188.
16. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Calbo-Torrecillas F, Herruzo R, Arribas JL et al. Prevalencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en España (1999-2005). Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26 (4): 199-204.
17. Ausina V, Moreno S (Coor.). Tratado de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Ed. Panamericana, 2005. Madrid/Buenos Aires. ISBN 84-7903.-921-3; págs. 1602.
18. Balows A, Hausler WJ, Herrmann K, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of clinical microbiology. 5ed Massachusetts D.C:ASM Press. 1991.
19. Baquero F, Reguera JA, Ojeda M, Cantón R, Martínez JL, Martínez-Beltrán J, et al. *Escherichia coli* con resistencias a cefalosporinas de 3ª generación codificada por betalactamasas de tipo plasmídico: primer brote en España. Rev Esp Microbiol Clin 1988; 3:581-582.
20. Baquero F, Cercenado E, Cisterna R, Rosa M de la, García-Rodríguez JA, Gobernado. Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003. Rev Esp Quimioter 2006; 19 (1): 51-59.
21. Barberán J, García Rodríguez J.A, González J, Prieto J. Historia de los antimicrobianos. SCM, Madrid 2003.
22. Basak S, Mallick SK, Bose B. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) - an emerging pathogen: are we aware? J Clin Diagn Res 2010; 4: 2111-2115.

23. Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, García-de-Lomas J, Doern GV, GRASP Study Group. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25 (2): 148-156.
24. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-165.
25. Biendo M, Canarelli B, Thomas D, Rousseau F, Hamdad F, Adjide C, et al. Successive emergence of extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacter aerogenes* isolates in a university hospital. *Clin Microbiol* 2008; 46 (3): 1037-44.
26. Blommaert A, Marais C, Hens N, Coenen S, Muller A, Goossens H et al. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:535-547.
27. Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia. Brotes de Infecciones e Intoxicaciones vehiculizadas por alimentos. Región de Murcia, 2012. Abril 2013; 33 (763).
28. Bouza E, 1999 Pseud
29. Bragginton EC, Piddock L. UK and European Union public and charitable funding from 2008 to 2013 for bacteriology and antibiotic research in the UK: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 857-68.
30. Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen I, et al. The relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Europe. *Emerg Infect Diseases* 2002; 8 (3): 278-282.
31. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969-76.
32. Cabello FJ, Hernández F. Patrones de resistencia en patógenos respiratorios en España. *Rev Esp Patol Torac* 2008; 20 (4 Supl 2): 7-14.
33. Cacho JB, Meseguer MA, Oliver A, Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. En: *Procedimientos en Microbiología SEIMC*, 2007.
34. Calvo J, Canut B, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Díaz JC. Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. *Procedimientos en Microbiología*

- Clínica. SEIMC. Recomendaciones de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. Núm 51. ISBN: 978-84-617-1842-9.
35. Calvo A. Ehrlich y el concepto de “bala mágica”. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19 (1): 90-92.
 36. Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. *Procedimientos de microbiología. SEIMC.*
 37. Calvo-Rey C. Tratamiento empírico de infecciones prevalentes en Atención Primaria. En: AEP ed. *Curso de Actualización Pediatría 2015*. Madrid: Ed. Luzán; 2015. pp. 21-30.
 38. Calvo-Rey C, Albañil R, Sánchez MY, Olivas A. Patrones de prescripción de antibióticos en atención primaria. ¿Usamos racionalmente los antibióticos en pediatría? *An Esp Pediatr* 2000; 52 (2): 157-63.
 39. Campos J. La resistencia a antibióticos: un problema pediátrico. *Actualización en pediatría* 2006: 61-67.
 40. Campos J, Pérez-Vázquez M, Oteo J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (Supl 4): 50-54.
 41. Campos J. Uso de los antibióticos en la comunidad: la prevalencia como punto de partida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (10): 589-590.
 42. Cano ME, Domínguez MA, Ezpeleta C, Martínez-Martínez L, Padilla B, Ramírez de Arellano E. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Procedimientos en Microbiología Clínica* 26. 2007. ISBN-978-84-611-9636-4.
 43. Cano ME, Domínguez MA, Ezpeleta C, Padilla B, Ramírez de Arellano E, Martínez-Martínez L. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (4): 220-229.
 44. Cantón R, García JE, Gómez-Lus ML, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Avial C, Vila J. Métodos básicos para el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos. *Procedimientos en Microbiología Clínica* 11. 2000.
 45. Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended spectrum betalactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a twelve-year period. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 127-143.
 46. Cantón R, Morosini I. Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riesgo amenazante. *GH continuada* 2010; 9 (5): 255-257.

47. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Sensibilidad de microorganismos de infecciones intraabdominales y evolución de los aislados con β -lactamasas de espectro extendido en el estudio SMART en España (2002-2010). *Rev Esp Quimioterap* 2011; 24 (4): 223-232.
48. Cantón R, Sánchez JE, Gomez-Lus ML, Luis Martínez-Martínez L, Rodríguez-Avial C, Vila J. Métodos especiales para el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos. 2012. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. SEIMC.
49. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (5): 413-31.
50. Carmeli Y, Torillet N, Elliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agentes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43: 1379-1382.
51. Caro MR, Hernando S, Carrero P, García S. Estudio de multirresistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos. *Med Clin (Barc)* 2007; 129 (11): 409-11. Casal MM, Causse M, Rodríguez F, Casal M. Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25 (1): 37-41.
52. Castiñeiras CA, San Miguel A, Rodríguez-Barbero ML, Pérez CA, Pérez-Pascual P. Estudio de la actividad antibacteriana en un hospital terciario. Evolución durante el período 2000-2005. *Gac Med Bilbao* 2011; 108 (1): 15-29.
53. Centinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin resistant-enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 686-707.
54. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias gramnegativo. *Med Clin (Barc)* 2010; 135 (supl 3): 10-15.
55. Cercenado E, Cantón R. Cultivos de vigilancia 2007. *Procedimientos SEIMC*.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of group B streptococcal disease: A public health perspective. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996; 45 (RR7): 1-24.
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: CDC; 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
58. Chatterjee P, Fleck F. Mobilizing political will to contain antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization* 2011; 89: 168-169.
59. Chaves F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 (Supl 2): 4-12.

60. Chen, S., Hu, F., Liu, Y., Zhu, D., Wang, H. & Zhang, Y. Detection and spread of carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* in a teaching hospital in China. *Am J Infect Control* 2011; 39, e55-e60.
61. Chen, S., Hu, F., Xu, X., Liu, Y., Wu, W., Zhu, D. & Wang, H. High prevalence of KPC-2-type carbapenemase coupled with CTXM-type extended-spectrum β -lactamases in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a teaching hospital in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2493-2494.
62. Cherkaoui A, Diene SM, Emonet S, Renzi G, Francois P, Schrenzel J. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates in Geneva: serotype, antimicrobial susceptibility, and β -lactam resistance mechanisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34 (10): 1937-45.
63. Chiappini E, Galli L, Pecile P, Vierucci A, Martino M de. Results of a 5-year prospective surveillance study of antibiotic resistance among *Salmonella enterica* isolates and ceftriaxone therapy among children hospitalized for acute diarrhea. *Clin Ther* 2002; 24 (10): 1585-94.
64. Ciofi M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina, A, et al. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Diseases* 2014; 14: 494.
65. Cisneros Herreros JM. Los antibióticos se acaban, es tiempo de actuar. Evidencias en gestión clínica y gestión de servicios de salud. www.evidenciasaludandalucia.es.
66. Clemente I, Mañas MD, Alarcón JM, Monroy C, Sidai M, Yanes J. Infecciones respiratorias: etiología y patrones de resistencia en un hospital de Ciudad Real. *Rev Esp Quimioterap* 2012; 25 (1): 25-36.
67. CLSI. (2011) Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Eleventh Edition. CLSI document M02-A11. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2011.
68. CLSI. (2012). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Twelfth Edition. CLSI document M02-A11. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2012.
69. CLSI. (2013). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Thirteenth Edition. CLSI document M02-A11. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2013.
70. CLSI. (2014). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Fourteenth Edition. CLSI document M02-A11. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2014.

71. CLSI. (2011). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty First Informational Supplement. CLSI document M100-S22 Clinical Laboratory Standards Institute, 2011.
72. CLSI. (2012). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22 Clinical Laboratory Standards Institute, 2012.
73. CLSI. (2013). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Third Informational Supplement. CLSI document M100-S22 Clinical Laboratory Standards Institute, 2013.
74. CLSI (2014). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S22 Clinical Laboratory Standards Institute, 2014.
75. CLSI. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Diffusion Susceptibility Testing of Infrequently Isolates or Fastidious Bacteria; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document M45-A2 Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute, 2012.
76. Cobo-Martínez F, Bermúdez P, Manchado P. Situación actual de las resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. Rev Esp Quimioter 2003; 16 (4); 449-452.
77. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA; Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. Int J Antimicrob Agents 2010; 36 (3): 205-10.
78. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives Clinical Infectious Diseases 2011; 52 (S5): S397–S428 Infectious Diseases Society of America (IDSA).
79. Corbacho MS, Sarriá J, Hernández MJ, Muniesa P, Jiménez MJ, Arribas JL. Cambios en los patrones epidemiológicos por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital de tercer nivel. Experiencia 5 años. Med Clin 2000; 118: 671-676.
80. Cornaglia G , Hryniewicz W , Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 349-383.
81. Dabernat H, Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001-2008: a retrospective database analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31 (10): 2745-53.

82. Cueto M de, Hernández JR, López-Cerero L, Murillo C, Pascual A. Activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (10): 613-6.
83. De Kruijf 1983; P. Pasteur: Los microbios son una amenaza (En Cazadores de microbios). Biblioteca Científica Salvat. Vol 35, pp 56-103. Ed. Salvat. Barcelona 1983.
84. Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009, 27 (9): 503-510.
85. Diederer BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2006; 52 (3): 157-68.
86. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernards AT, Nemec A, et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 329-332.
87. Doern GV, Richter SS, Miller A, Miller N, Rice C, Heilmann K, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005; 41 (2): 139-48.
88. Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2012.
89. Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2014.
90. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antibiotic resistance in Europe: the challenges ahead. *EuroSurveill* 2009; 14 (45): pii=19405.
91. ECDC .Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. 2013
92. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.
93. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.
94. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
95. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm. ECDC; 2015.

96. Eurosurveillance editorial team. CDC publishes report on antibiotic resistance threats in the United States for the first time. *Euro Surveill* 2013; 18 (38): pii=20588.
97. Eurosurveillance editorial team. Special Eurobarometer: Use of antibiotics declining in the European Union but much work still needed. *Euro Surveill* 2013; 18 (47): pii=20641.
98. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med* 2007; 35 (1): 89-95.
99. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (2): 654-663.
100. Falagas ME, Karageorgououlos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with *Enterobacteriaceae* producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol* 2014; 6 (6): 653-666.
101. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *BGN y resistencias. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 1 (6): 402-409.
102. Farrell DJ, Castanheira M, Mendes RE, Sader HS, Jones RN. *In vitro* activity of ceftaroline against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: a review of published studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010). *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Supl 3): 206-14.
103. Fenoll A, Aguilar L, Granizo JJ, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Méndez C, et al. Has the licensing of respiratory quinolones for adults and the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) for children had herd effects with respect to antimicrobial non-susceptibility in invasive *Streptococcus pneumoniae*? *J. Antimicrob. Chemother* 2008; 62:1430-1433.
104. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J. Clin. Microbiol* 2009; 47: 1012-1020.
105. Fernández-Cuenca F, Rodríguez-Martínez JM, Martínez-Martínez L, Pascual A. *In vivo* selection of *Enterobacter aerogenes* with reduced susceptibility to cefepime and carbapenems associated with decreased expression of a 40 kDa outer membrane protein and hyperproduction of AmpC β -lactamase 2006; *Int J Antimicrob Agents* 27, 549-552.
106. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de

- Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010) *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (1): 4-9.
107. Fernández Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 7: 394-406.
108. Fleming A. Discurso de aceptación del Premio Nobel de Medicina, 1945. www.nobelprize.org.
109. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum b-lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Supl 1): 198-202.
110. García JE, Gómez-Lus ML, Rodríguez López FC, Torreblanca A. Recogida, transporte y conservación de las muestras. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 1.1993.
111. García-Álvarez SM, Caamaño AB, Sánchez-Hernández C. Estudio de resistencias en atención primaria de las infecciones del tracto urinario. *Cad Aten Primaria* 2011; 18: 181-187.
112. García-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Román F, Lázaro E, Pérez-Vázquez M, et al. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for β -lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2760–2766.
113. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Lara N, Oteo J, et al. Isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (1): 111-116.
114. García-Garmendia JL, Ortíz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1794-1799.
115. García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Gobernado M, Picazo JJ y Prieto J Eds. *Antimicrobianos en Medicina*. Barcelona. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science. 2ª edición 2006; 495-505.
116. García-Sánchez JE, García-Merino E, Martín-del-Rey A, García-Sánchez A. Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro? *Rev Esp Quimioter* 2012; 25(2):100-121.

117. Garnacho J, Álvarez-Lerma F, Ramírez P, Palomar M, Álvarez-Rocha L, Barcenilla F, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU “Zero Resistance” program. *Critical Care* 2015; 19; 114: 4-8.
118. Gené A, García-García JJ, Domingo A, Wienberg P, Palacín E. Etiología de la otitis media aguda en un hospital pediátrico y sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos implicados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22 (7): 377-380.
119. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36 Suppl 2: 50-54.
120. Gil-Setas A, Mazón A, Torroba L, Barricarte A, García-Irure JJ, Petit A, Polo ME. Sensibilidad antibiótica y recomendaciones de tratamiento para *Streptococcus pneumoniae*. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27 (1) enero-abril.
121. Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P. High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at a University hospital in Morocco. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (4): 350-354.
122. Go ES, Urban C, Burns J, Mariano N, Mosinka-Snipas K, Rahal JJ, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344 (8933): 1329-1332.
123. Gobernado M. Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: la tigeciclina. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19 (3): 209-219.
124. Gobernado M. *Acinetobacter baumannii*. ¿Un oportunista fuera de lugar? *Med Clin (Barc)* 2012; 138 (5): 204-206.
125. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001; 357: 9263.
126. González J, Calvo A. El despertar de la era antibiótica. *Rev Esp Quimioterap* 2005, 18 (3): 247-251.
127. Gomila B, Pardo FJ, Moreno R, Celades E, García del Busto A. Sensibilidad de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Castellón. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19 (1): 60-64.
128. Goossens H, Ferech M, Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-587.

129. Gordillo RM, Lacasa MJ, Ibarra A, Martínez F, Casal M. Sensibilidad de aislamientos faríngeos de *Streptococcus pyogenes* en la provincia de Córdoba (España). Rev Esp Quimioter 2003; 16 (1). 58-60.
130. Gordon KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Comparison of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* susceptibilities from community-acquired respiratory tract infections and hospitalized patients with pneumonia: five-year results for the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 46: 285-289.
131. Gudiol F, Limón E, Fondevilla E, Argimon JM, Almirante B, Pujol M. The development and successful implementation of the VINCAt Program. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30 (Supl 3): 3-6.
132. Guerrero C, Sánchez C. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología 2003. Procedimientos en Microbiología Clínica 1. ISBN: 84-609-2287-13.
133. Gupta N, Limbago BM., Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011; 53: 60-67.
134. Hammitt L, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. J Infect Dis 2006; 193: 1487-1491.
135. Hegstad K, Giske CG, Haldorsen B, Matuschek E, Schønning K, Leegaard TM, et al. Performance of the EUCAST disk diffusion method, the CLSI agar screen method, and the VITEK 2 automated antimicrobial susceptibility testing system for detection of clinical isolates of enterococci with low- and medium-level VanB-type vancomycin resistance: a multicenter study 2014; 52 (5): 1582-1589.
136. Hernández MS, García Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL. Actividad *in vitro* de fosfomicina frente a enterobacterias de origen urinario productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Esp Quimioter 2009; 22 (1): 25-29.
137. Hernandez JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A, Spanish Group for Nosocomial Infections. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: A nationwide study. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2122-2125.
138. 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.

139. Horcajada JP, Fariñas MC. Involvement of bacterial resistance in community-acquired urinary infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:1-3.
140. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010; 14 (3): 197-209.
141. Isenberg HD. Ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Editor in chief, Henry D. Isenberg. American Society for Microbiology. Edition 2nd ed. Published Washington, D.C: ASM Press. 2004.
142. Jimeno A, Alcalde MM, Blázquez A. Detección de un brote epidémico por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de metalo-beta-lactamasa. *Rev Clin Esp* 2011; 211 (4): 187-191.
143. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 197-201.
144. Kades E. Preserving a precious resource: rationalizing the use of antibiotics. *Northwest Univ Law Rev* 2005; 99: 611-75.
145. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39 (2): 105-114.
146. Kindelán JM, Giménez R, Natera C, Vidal. E. Estrategias terapéuticas frente a las infecciones. *Medicine* 2002; 8 (61): 3262-3266.
147. Krishnamurthy V, Saha A, Renushri BV, Nagaraj ER. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage, antibiotic resistance and molecular pathogenicity among healthy individuals exposed and not exposed to hospital environment. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (7): DC04-DC08.
148. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 10-19.
149. Leclercq R, Canton R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 141-160.
150. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (5): 402-410.

151. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37 (5): 415-419.
152. Llácer A, Fernández-Cuenca R, Martínez-Navarro F. Crisis económica y patología infecciosa. Informe SESPAS 2014. *Gac Sanit* 2014; 28 (Supl 1): 97-103.
153. Llor C, Hernández S. Infectious disease in primary care: 1-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (4): 222-226.
154. Llopis F, Pastor A, Ferré-Losa C, González del Castillo J, Ruiz Grinspan M, Martínez - Ortíz de Zárate M. Hospitalización de 780 episodios de infección en 10 servicios de urgencias españoles. ¿Ingreso convencional o unidad de corta estancia?. *An Sist Sanit Navar* 2015; 38 (1): 59-60.
155. López-Cerero L, Etxebarria J, Mensa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones oculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27 (9): 531-535.
156. López-Cerero L, Fernández-Cuenca F, Pascual A. El laboratorio de Microbiología en la vigilancia y el control de las infecciones nosocomiales. Formación médica continuada: Infección nosocomial. Fundamentos y actuación clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 1 (1): 44-51.
157. Luquero FJ, Sánchez-Padilla E, Eiros JM, Domínguez-Gil M, Gobernado C, Bachiller R et al. Tendencia y variaciones estacionales de las gastroenteritis por *Campylobacter* en Valladolid. Serie de cinco años: 2000-2004. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 319-326.
158. Magill S, Edwards JR, Stat M, Bamberg W, Zintars G, Fridkin K, et al. Prevalence survey team multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 13 (www.nejm.org march 27, 2014).
159. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (3): 268-281.
160. Magiorakos AP, Suetens C, Monnet DL, Gagliotti C, Heuer OE and EARS-Net Coordination Group and EARS-Net participants. The rise of carbapenem in Europe: just the tip of the iceberg? *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2-6.
161. Manzur A, Gavalda I, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Domínguez MA, Perez JL, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with

- colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 867-872.
162. Manzur A, Domínguez MA, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D Gavalda L, Segura F, et al. Natural history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation among residents in community long term care facilities in Spain. *J Hosp Infect* 2010; 76: 215-219.
163. Martín-Pozo M, Arana DM, Fuentes M, Alós JI. Sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos en aislados recientes de *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (6): 369-371.
164. Martín-Salas C, Gil-Setas A, Mazón A. Etiología y sensibilidad antibiótica de las infecciones extrahospitalarias más frecuentes. *Anales Sis San Navarra* 2006; 29 (1): 27-36.
165. Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (Supl 2): 25-31.
166. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (Supl 4): 4-9.
167. Martínez-Odriozola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macías A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (8): 503-507.
168. McDonald A, Amyes SG, Paton R. The persistence and clonal spread of a single strain of *Acinetobacter* 13TU in a large Scottish teaching hospital. *J Chemother* 1999; 11: 338-344.
169. McFarlane Gwyn. Fleming (I y II). En: *Biblioteca Salvat de Grandes Biografías*. Ed. Salvat 1988.323 pag.
170. McNulty C, Cookson BD, Lewis MA. Education of healthcare professionals and the public. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 Suppl 1: i11-i18.
171. Meakins S, Fische IST, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschäpe H, Cormican M et al. Antimicrobial Drug Resistance in Human Nontyphoidal *Salmonella* Isolates in Europe 2000–2004: A Report from the Enter-net International Surveillance Network. *Microbial Drug Resistance* 2008; 14 (1): 31-35.
172. Medalla F, Hoekstra RM, Whichard JM, Barzilay EJ, Chiller TM, Joyce K, et al. Increase in resistance to ceftriaxone and nonsusceptibility to ciprofloxacin and decrease in multidrug resistance among *Salmonella* strains, United States, 1996-2009. *Foodborne Pathog Dis* 2013; 10 (4): 302-309.

173. Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A, Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia. *Streptococcus pneumoniae*: Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, risk factors and mortality in Galicia over a two year-period. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33 (9): 579-584.
174. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M et al. *Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (Supl. 1):1-84.
175. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez MA, Letang E, López-Suñé E, Marco F. *Guía de terapéutica antimicrobiana* 2014. Ed. Antares (Barc). ISBN 978-84-88825-13-1. 2014.
176. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011; 15 (11): e732-9.
177. Mirellis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum B-lactamase. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1024-1025.
178. Moran GJ, Amii RN, Abrahamian FM, Talan DA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 928-930.
179. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-674.
180. Moreno-Flores, Martínez-López J, Pulian-Morais V, García-Campello M. Evolución de la salmonelosis no tifoidea en el norte de la provincia de Pontevedra, España (2003-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:120-1.
181. Müller S, Tappe D, Frosch M, Abele-Horn M, Valenza G. Resistance to ampicillin, third-generation cephalosporins, ciprofloxacin, co-trimoxazole and azithromycin in clinical isolates of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* from Germany: Real problem or sporadic circumstance? *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 389-391.
182. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infect Diseases* 2013; 13 (9): p785-796.
183. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirellis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (7): 524-534.
184. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006–11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *Antimicrob Chemother* 2013; 68: 562-568.

185. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (10): 1791-1798.
186. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! 2012; 18 (5): 263-272.
187. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 487-489.
188. Núñez ML, Martínez-Toldos MC, Bru M, Segovia M, Ruiz J. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis* 1998, 30: 421-423.
189. Ochoa C, Eiros JM, Pérez C, Inglada L. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter* 2005; 8: 124-135.
190. Olaechea PM, Insaustib J, Blancoc A, Luqued P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva* 2010; 34 (4): 256-267.
191. Oliver A. Impacto de la diseminación de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de metalo-βlactamasas en los hospitales: presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 (5): 255-256.
192. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2014
193. Orden-Martínez B, Martínez-Ruiz R, Millán-Pérez R. Conjuntivitis bacteriana: patógenos más prevalentes y sensibilidad antibiótica. *Anales de Pediatría* 2004; 61 (1): 32-36.
194. Orden-Martínez B, Martínez-Ruiz R, Millán-Pérez R. Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus* spp en el Área 6 de la Comunidad de Madrid (2000-2004). *Rev Esp Quimioter* 2005, 18 (2): 173-178.
195. Oteo J, Alós JI. Infección neumocócica en el ámbito extrahospitalario: aproximación para la mejora en la elección del tratamiento antibiótico. *Med Clin (Barc)* 2003a; 120 (8): 297-302.
196. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez-Nieto JA, Baquero F, ERSS. Resistencia a antibióticos en 622 *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquido cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003b; 21 (1): 12-19.
197. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelm J, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2359-66.

198. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (12): 6344-7.
199. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. La amenaza de las carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (10): 660-670.
200. Palop-Larrea V, Melchor-Penella A, Martínez-Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32 (1): 42-47.
201. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M, et al. Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (1): 19-25.
202. Pardo FJ, Tirado MD, García-Zúñiga E, Granados J, Campos A, Moreno R. *Pseudomonas aeruginosa*: resistencia antimicrobiana en aislados clínicos. Castellón 2004 – 2008. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23: 20-26.
203. Paterson DL, Bonomo RA. Extended spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-686.
204. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*.2006; 43 (Supl 2): 43-48.
205. Patterson JE, Vecchio J, Pantelick EL, Farrel P, Mazon D, Zervos MJ, et al. Association of contaminated gloves with transmission of *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* in an Intensive Care Unit. *Am J Med* 1991; 91: 479-483.
206. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, co-resistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; 49: 1965-1972.
207. Pérez-Trallero E, Montes M, Orden B, Tamayo E, García-Arenzana JM, Marimón JM. Phenotype and genotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates displaying the MLSB phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999-2005. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1228-1233.
208. Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, Vicente D, Pérez-Yarza EG. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children and older adults in the north of Spain

- before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:731-738.
209. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (7): 2953-2959-2959.
210. Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *Am J Med* 2001; 111 (Supl 9A): 4S-12S.
211. Pfaller MA, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Aware ceftaroline Surveillance Program (2008–2010): trends in resistance patterns among *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Supl 3): S187-S193.
212. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial C, Azahares E, Sánchez BA, Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 53-510.
213. Picazo JJ, Pérez-Cecilia E, Herreras A. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (8): 410-416.
214. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial C, Culebras E, Gómez C, Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 517-525.
215. Picazo JJ, Gobernado M, Rubio-Armendáriz C, Sanz C, García-Rodríguez JA, Rosa M de la, et al. Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19 (1): 51-59.
216. Picazo JJ Management of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infections and the use of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Supl 3): 4-6.
217. Pinilla R. Pasteur. En *Grandes Biografías* pp 9-123. Ed. Nájera. (Barc) ISBN 84-7662-083-7. 1988.
218. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1597-1606.

219. Pournaras S, Poulou A, Tsakris A. Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* in clinical practice by using boronic acid compounds. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1319-1321.
220. Pujol M. Importancia de los centros geriátricos o de las instituciones sanitarias de estancia prolongada en la persistencia de la endemia por SARM. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (6): 403-404.
221. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31 (2): 108-113.
222. Queipo Zaragozá JA, Budía A, E. Mascaros E, Gómez-Ferrer A, Gobernado M, et al. Evolución de la resistencia microbiana a fluorquinolonas en un hospital terciario. *Actas Urol Esp* 2000; 24; 5: 381-387.
223. Qin X, Yang Y, Hu F, Zhu D. Hospital Clonal Dissemination of *Enterobacter aerogenes* Producing KPC-2 Carbapenemase in a Chinese Teaching Hospital. *J Med Microbiol* 2014; 63: 222-228.
224. Ramos JM, Cuenca-Estrella M, Alós JM, Soriano F. Epidemiological profile of non-typhi salmonellosis in a hospital in urban Madrid (1980-1994). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14 (6): 345-51.
225. Raya-Cruz M, Ferullo I, Arrizabalaga-Asenjo M, Nadal-Nadal A, Díaz-Antolín MP; Garau-Colom M, et al. Infecciones de piel y partes blandas en pacientes hospitalizados: factores epidemiológicos, microbiológicos, clínicos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (3): 152-159.
226. Reilly JS, Price L, Godwin J, Cairns S, Hopkins S, Cookson B, et al. A pilot validation in 10 European Union Member States of a point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute hospitals in Europe, 2011. *Euro Surveill* 2015; 20 (8): pii= 21045.
227. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Supl 3):7-11.
228. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S100-5.
229. Riera E, Cabo G, Mulet X, García-Castillo M, Campo R del, Juan C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (9), 2022-2027.

230. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Calaveri M, Coenen S, Cohen J, et al. The global threat of antimicrobial resistance science for intervention. *New Microbe and New Infect* 2015; 6: 22-29.
- odríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Merino P, Picazo JJ. *Klebsiella pneumoniae*: development of a mixed population of carbapenem and tigecycline resistance during antimicrobial therapy in a kidney transplant patient. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 61-66.
231. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández H, Picazo JJ. Aumento significativo de la resistencia a fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) aisladas de urocultivos (2005-2009-2011). *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (1): 43-46.
232. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain 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: 1089-1094.
233. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (Supl 2): 54-59.
234. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 161-182.
235. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (4): 254-263.
236. Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Ramón-Hernández J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum betalactamases. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:625-631.
237. Robilotti E, Deresinski S. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. F1000Prime Rep 2014, 6: 80.
238. Salas J, Cabezas T, Álvarez-Ossorio R, García de Soria M, Rogado M, Delgado M, et al. Infección/colonización nosocomial de las vías respiratorias por *Acinetobacter baumannii* en una planta de Medicina Interna. *An Med Interna* 2002, 19 (10): 511-514.
239. Sánchez JM, Guillán C, Fuster C, López-Medrano R, González M, García-Alonso J. Evolución de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* en muestras de orina procedentes de la comunidad. *Arch Esp Urol* 2008; 61 (7): 776-780.
240. Serna MC, Ribese E, Realá J, Galván L, Gascó E, Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. *Aten Primaria* 2011; 43 (5): 236-244.

241. Sevillano D, Ramos. El nacimiento del mayor invento del siglo XX. Rev Esp Quimioter 2007; 20 (3): 354-358.
242. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 1998. Recomendaciones para la prevención perinatal por estreptococo grupo B. B Prog Obstet Gynecol 1998; 4: 159-172.
243. Sopena N, Sarriá M. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Med Clin 2002; 118: 671-676. oriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26 (Supl 2): 13-20.
244. Soriano F. Selección de bacterias resistentes a los antibióticos factores microbiológicos y farmacológicos. Med Clin (Barc) 2001; 117: 632-636.
245. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gramnegative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Supl 1): 1-55.
246. Tängden T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. J Intern Med 2015; 277: 501-512.
247. Téllez-Castillo CJ, Valiente M, Pariente M, Fernández de Castro R, Martínez M, Millán J. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un servicio de urgencias hospitalarias de un departamento de salud de la Comunidad Valenciana. Med Gen Fam 2015; 4 (1): 1-4.
248. Téllez-Pérez F, Tinoco I, Galán F y Girón JA. Gastroenteritis infecciosas. Infecciones bacterianas, víricas y parasitosis intestinales. Medicine 2000; 8 (5): 232-237.
249. Thaden JT, Lewis SS, Hazen KC, Huslage K, Fowler VG, Mohëring RW, et al. Rising rates of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in community hospitals. A mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the Southern United States. Infect Control Epidemiol 2014; 35 (8): 978-983.
250. Toro M de, Seral C, Rojo-Bezares B, Torres C, Castillo J, Sáenz Y. Resistencia a antibióticos y factores de virulencia en aislados clínicos de *Salmonella enterica*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014; 32 (1): 4-10.
251. Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, Voulgari E, Vrioni G, Themeli-Digalaki K et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo- β -lactamases and class A KPC carbapenemases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1664-1671.

252. Tseng IL, Liu YM, Wang SJ, Yeh HY, Hsieh CL, Lu HL. Emergence of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* and spread of kpc-2 and kpc-17 in Taiwan: a nationwide study from 2011 to 2013. PLoS 2015; 10 (9): e0138471.
253. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. J Clin Microbiol 2004; 42 (10): 4769-4775.
254. Vallés J, Mariscal D. Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23 (Supl 3): 30-36.
255. Weernin KA, Severin WPJ, Tjernberg I, Dijkshoorn L. Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. J Hosp Infect 1995; 29: 189-199.
256. Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. BMC Infect Dis 2012; 7 (12): 207.
257. Weist K, on behalf of the ESAC-Net and the Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated-Infectious (ARHAI) programme at ECDC. CDC publishes its first data consumption in Europe. Euro Surveill 2013; 10 (10): pii: 20419.
258. Wertheim HF, Vos MC, Boelens HA, Voss A, Vandembroucke-Grauls CM, Meester MH, et al. Low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at hospital admission in the Netherlands. J Hosp Infect 2004; 56: 321-325.
259. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, Parent LJ, Julian K, Bozdogan B, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. Clin Infect Dis 2004; 38: 1049-1055.
260. Wilcox MH. Future gazing in the management of multiply drug-resistant Gram-positive infection. J Infect 2009; 59 (Sup1): S75-S80.
261. Yamamoto M, Pop-Vicas AE: Treatment for infections with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: what options do we still have? Critical Care 2014; 18: 229.