



## Revisión

# Repercusión ecológica de la utilización de los antibióticos

J. Barberán López<sup>1</sup>, M. S. Moya Mir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SERVICIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS. HOSPITAL CENTRAL DE LA DEFENSA "GÓMEZ ULLA". MADRID

<sup>2</sup>SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL PUERTA DE HIERRO. MADRID.

### RESUMEN

La utilización de antibióticos, sobre todo de amplio espectro y de forma prolongada, se sigue de una disbacteriosis de la flora comensal y de una selección de cepas resistentes, lo cual no es de extrañar si se tiene en cuenta que la aparición de resistencias bacterianas es un proceso biológico evolutivo, natural e inevitable, según la teoría darwiniana. Sin embargo, no todos los antibióticos tienen el mismo impacto ecológico, en este sentido el abuso de cefalosporinas de 3ª generación se ha relacionado con el incremento de la prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina y de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado. La prevención del desarrollo de resistencias es un tema complejo y de difícil solución, pero pasa por la reducción del consumo de antibióticos y la disminución selectiva de los mismos, además de utilizar los de mayor actividad intrínseca y los que mejor cumplan los parámetros PK/PD.

**Palabras clave:** Antibióticos. Ecología. Resistencias.

La repercusión ecológica de la utilización de los antibióticos es múltiple y a diferentes niveles. Los antimicrobianos alteran la microflora comensal del paciente que los recibe. Se produce un cambio de las especies habituales de un determinado nicho ecológico, encargadas de la resistencia a la colonización, por otros microorganismos denominados oportunistas (disbacteriosis). Este fenómeno acontece fundamentalmente en el ámbito hospitalario tras tratamientos antibióticos prolongados, sobre todo de amplio espectro, y en enfermos inmunodeprimidos. La consecuencia más inmediata es la pérdida o reducción de la resistencia a la colonización, que disminuye el riesgo de aparición y diseminación de cepas resistentes entre pacientes e individuos sanos<sup>1,2</sup>.

Otro efecto de los antibióticos es la selección de cepas resistentes entre las especies bacterianas que forman la flora habitual

### ABSTRACT

#### Ecologic impact of antibiotic use

The use of antibiotics, and particularly the protracted use of wide-spectrum ones, is followed by dysbacteriosis of the commensal flora and selection of resistant strains. This should not be surprising, as the development of resistant strains is an evolutive biologic process that is natural and unavoidable according to the Darwinian theory. Nevertheless, not all antibiotics exert the same biologic impact: in this sense, the overuse of 3rd generation cephalosporins has been related to increased prevalence of vancomycin-resistant Enterococci and of increased-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteria. Prevention of resistance development is a complex and hard-to-solve problem, but its eventual solution entails a reduction in antibiotic use and a selective reduction of the number of antibiotics, further to the use of those with greatest intrinsic activity and of those better fulfilling the PK/PD parameters.

**Key Words:** Antibiotics. Ecology. Resistances.

del ser humano, así como aquellas que en un momento determinado lo colonizan o infectan. *Streptococcus pneumoniae*, comensal de la flora nasofaríngea y principal agente causal de la neumonía comunitaria, y *Escherichia coli* que forma parte de la flora intestinal y es el patógeno más habitual de las infecciones urinarias no complicadas, son considerados los dos mejores microorganismos para medir el impacto ecológico de los antibióticos<sup>1,2</sup>. La aparición de resistencias bacterianas es un proceso biológico evolutivo, natural e inevitable, según la teoría darwiniana<sup>3</sup>. En efecto, el incremento de las resistencias bacterianas, tanto de naturaleza intrínseca como adquirida, mediadas por diversos mecanismos (enzimáticos, modificación de dianas, alteraciones en la permeabilidad de la pared y bombas de flujo) es un hecho palpable en la actualidad<sup>4,5</sup>. Se detectan fundamentalmente en el ámbi-

**Correspondencia:** José Barberán López.  
Servicio de Enfermedades infecciosas.  
Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla".  
Glorieta del Ejército s/n.  
28047 Madrid.

Fecha de recepción: 17-3-2006  
Fecha de aceptación: 24-3-2006

to hospitalario, aunque cada vez son más habituales en la comunidad. La estrecha interrelación entre ambos medios permite la transmisión del uno al otro, pero en los últimos años se están describiendo microorganismos resistentes en la comunidad que parecen tener una codificación genética diferente a las observadas en el hospital<sup>6,8</sup>. Dos buenos ejemplos son la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* (SARM) y la producción de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) por *Escherichia coli*, que no se ha detectado con otros microorganismos<sup>9,10</sup>.

Las causas y epidemiología de las resistencias bacterianas no se conocen en profundidad. Independientemente de la facilidad que cada microorganismo tiene para disminuir su sensibilidad a los antibióticos, se han descrito numerosos factores influyentes, pero la evidencia científica indica que el consumo de antibióticos histórico y actual es el principal factor de riesgo para que los microorganismos desarrollen resistencias. De tal forma que el uso del cualquier antibiótico nuevo va a generar resistencias a sí mismo, aunque el impacto de cada familia de antimicrobianos no parece ser el mismo<sup>11</sup>.

En los años 40, al poco tiempo del uso de la penicilina, *Staphylococcus aureus* ya demostró capacidad para sintetizar una penicilinas, que en las décadas siguientes se diseminó, estando presente actualmente en casi el 90% de las cepas. La resistencia a la meticilina por parte de *S. aureus*, ha seguido el mismo camino desde la descripción por primera vez en hospitales del Reino Unido en 1961, alcanzando una prevalencia más elevada en EEUU (50%) que en Europa (15-30%). Pero este problema es de mayor envergadura, ya que supone la pérdida de sensibilidad a todos los betalactámicos y a otros muchos antibióticos (aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, etc.), incluidos vancomicina y últimamente linezolid<sup>12,13</sup>.

El género *Enterococcus* con resistencia intrínseca a betalactámicos y aminoglucósidos, ha adquirido otras nuevas a estos mismos, por mecanismos distintos, y a otros agentes como los glucopeptidos, que llegan a suponer el 50% de los aislados en algunos países como EEUU, aunque afortunadamente en Europa las tasas son sensiblemente inferiores y muy bajas en nuestro país (< 5%)<sup>14-16</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* no es, en estos momentos, ese microorganismo sensible a la penicilina de los años 60. Un porcentaje elevado de cepas son resistentes a penicilina, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, macrólidos, cotrimoxazol, tetraciclinas, clindamicina, etc., y además en muchas ocasiones las resistencias son cruzadas entre ellos. En nuestro país este microorganismo presenta una de las tasas más altas, que están por encima del 30%, a penicilina y macrólidos<sup>17-19</sup>.

Las enterobacterias tiene la propiedad de inactivar a los betalactámicos por varios mecanismos. El más frecuente es la producción de betalactamasas de espectro ampliado, cuya prevalencia es creciente<sup>20,21</sup>. Las BLEA hacen resistente a estas bacterias a los betalactámicos con excepción de las cefamicinas

y carbapenémicos. Pero con frecuencia también lo son a otras clases de antibióticos como aminoglucósidos, tetraciclinas, cotrimoxazol e incluso a quinolonas, debido fundamentalmente a que los plásmidos que las codifican llevan otros genes de resistencia<sup>20,22,23</sup>. Las BLEA son sintetizadas especialmente por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y en menor medida por otras como *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica*, etc<sup>20,21</sup>. En España un estudio multicéntrico ha demostrado que hasta el 16,7% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y el 2,4% de las de *E. coli* (el 51% de los casos procedentes de la comunidad) eran productores de estas enzimas. Además, en el 90% de los hospitales que participaron en el estudio se identificaron BGN con BLEA<sup>24</sup>. Otro trabajo español realizado a nivel nacional en el seno del programa *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), demostró que la producción de BLEA por los aislados invasores de *E. coli* pasó del 1,6% en el año 2001 al 4,1% en el 2003 ( $p < 0,0001$ ). La multiresistencia en este mismo periodo de tiempo se incrementó del 13,8% (2001) al 20,6% (2003) ( $p < 0,0001$ )<sup>25</sup>. Otros mecanismos menos frecuentes de resistencia en enterobacterias, pero emergentes, son: la hiperproducción de AmpC cromosómica que se observa, en especial, en *Enterobacter spp* y *Citrobacter freundii*; betalactamasas resistentes a inhibidores de betalactamasas; betalactamasas plasmídicas de tipo AmpC, sobre todo en *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *E. coli* y *S. enterica*; y carbapenemasas<sup>26,27</sup>.

Las enterobacterias también presentan resistencia a las quinolonas. El principal mecanismo radica en la alteración de las topoisomerasas que afecta, sobre todo, a *E. coli* en pacientes con infecciones del tracto urinario y en neutropénicos que han recibido profilaxis con estas moléculas. En nuestro país la situación es preocupante ya que las tasas de resistencia superan el 20%<sup>28-30</sup>. Otra forma de resistencia menos frecuente a las quinolonas consiste en la expresión de proteínas Qnr mediadas por plásmidos, que protegen a las topoisomerasas de la acción letal de las quinolonas. Se han descrito en *K. oxytoca*, *E. cloacae*, y *C. freundii*<sup>31</sup>.

Ciertos bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* constituyen el paradigma de la multiresistencia. *P. aeruginosa*, uno de los principales patógenos nosocomiales (infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos e infecciones urinarias) y emergente en las respiratorias de la comunidad, presenta resistencias naturales a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas, incluso a muchas de 3ª generación, tetraciclinas, cloranfenicol, etc. Pero además desarrolla resistencias adquiridas con gran facilidad. La multiresistencia se debe al cúmulo sucesivo de mutaciones en sus genes que conduce a la aparición de todos y cada uno de los mecanismos de resistencia conocidos, entre los que des-



tacan las betalactamasas, sobre todo cromosómicas inducibles, disminución de la permeabilidad de la membrana externa, bombas de flujo, acetiltransferasas y la disminución de la sensibilidad de la topoisomerasa<sup>32</sup>. En España ningún antipseudomónico es uniformemente activo sobre este patógeno, pero las tasas de resistencias son aceptables con la excepción de ciprofloxacino. Piperacilina-tazobactam, a pesar de los años que lleva utilizándose, es, en la actualidad, el antibiótico que tiene menos resistencias de forma general (7%)<sup>33</sup>. Sin embargo, para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* es necesario, a veces, recurrir al empleo de polimixinas, que tampoco están exentas de resistencias<sup>34</sup>.

*Acinetobacter baumannii* se hace resistente a los antibióticos con gran facilidad por múltiples mecanismos<sup>35</sup>. El patrón más habitual de resistencias incluye a antibióticos como doxiciclina, ciprofloxacino, amikacina, gentamicina, ceftazidima, imipenem y sulbactam. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos y en particular a los carbapenémicos restringe, en muchas ocasiones, las opciones a fármacos de segundo orden en la terapia convencional como sulbactam o polimixina B<sup>36</sup>. En un estudio realizado en nuestro país todas las cepas fueron sensibles a polimixina B, el 52,5% a imipenem, el 46,7% a sulbactam, el 49,3% a rifampicina y el 34,7% a amikacina<sup>37</sup>.

La prevención de la aparición de resistencias bacterianas es un tema complejo, pero el diseño de una adecuada política de antibióticos es uno de los factores más influyentes. Ésta incluye la reducción global del consumo de antibióticos y la disminución selectiva de los mismos. Se han llevado a cabo numerosas intervenciones en el hospital y en la comunidad (concienciar al médico de la relación antibiótico-resistencia, control en la elección de los antibióticos mediante la diversificación o rotación, educación sanitaria de los pacientes para que no demanden la prescripción de estos fármacos, etc.) con un dudoso impacto a largo tiempo. No obstante, el evitar la presión selectiva indiscriminada con un antibiótico o clase de antibióticos es lo más recomendado por las autoridades en la materia<sup>38,39</sup>.

La elección que se hace del antibiótico también tiene importancia en el desarrollo de resistencias. Se debe intentar conseguir la erradicación microbiológica, para lo cual es conveniente usar los antimicrobianos intrínsecamente más activos frente a los patógenos causales y los que mejor cumplan los ratios PK/PD. Una

vez conocido el agente causal es conveniente acudir a antibióticos con el espectro más reducido para evitar daños colaterales sobre la flora comensal<sup>40</sup>.

Otro dato que parece deducirse de algunos estudios, es que no todos los antibióticos tienen el mismo impacto ecológico<sup>41</sup>. En este sentido, la reducción en la administración de cefalosporinas de 3ª generación parece haber disminuido en algunos estudios la prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina<sup>42,43</sup>. Este efecto está todavía mejor documentado sobre los bacilos gramnegativos productores de BLEA, aunque los estudios que lo documentan corresponden a brotes locales y monoclonales, con poco poder estadístico y bajo control de la infección<sup>44,47</sup>. En el estudio de Patterson et al, el descenso en la utilización de ceftazidima se asoció con una bajada significativa de sus resistencias en *K. pneumoniae* del 22% al 15% ( $p < 0,05$ )<sup>44</sup>. Esta relación ha sido puesta de manifiesto en nuestro país por Peña et al, que lograron controlar un brote de *K. pneumoniae* productora de BLEA en un hospital de Barcelona, particularmente en las unidades de cuidados intensivos, con la reducción progresiva del empleo de cefalosporinas y su sustitución por imipenem y piperacilina-tazobactam<sup>45</sup>. En otros dos estudios se ha evidenciado que el reemplazo de cefalosporinas de 3ª generación por piperacilina-tazobactam, por el incremento de resistencias de *K. pneumoniae* a las primeras, se ha seguido de la recuperación de la sensibilidad hasta casi el punto de partida<sup>46,47</sup>. Rahal JJ et al, descendieron significativamente la colonización e infección de *Klebsiella spp* resistente a ceftazidima (44% en el conjunto del hospital,  $p < 0,01$  y 70,9% en las unidades de cuidados intensivos,  $p < 0,001$ ) con la restricción de cefalosporinas. Así mismo, detectaron un aumento significativo de resistencias de *P. aeruginosa* a imipenem que alcanzó el 69% ( $p < 0,01$ )<sup>48</sup>. Este hecho con imipenem no es aislado, pues el aumento de su uso para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella spp* resistentes a cefalosporinas, también se ha asociado con un incremento de *A. baumannii* resistentes al mismo<sup>49</sup>.

En conclusión, debemos ser conscientes de que la administración de cualquier antibiótico tiene una repercusión ecológica individual, que puede llegar a adquirir una trascendencia social, y que este aspecto, al igual que otros, debe ser tenido en cuenta a la hora de prescribir un antimicrobiano, sobre todo cuando sabemos que no es el mismo para todos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
- 2- Aguilar L, Giménez MJ. A la búsqueda del mínimo impacto ecológico del tratamiento antibiótico de la infección respiratorio en la comunidad en España. En: García Rodríguez JA, Prieto Prieto J (Eds.). *Mejora de la Calidad de los Antimicrobianos. Recomendaciones SEQ*. Barcelona, ArsXXI 2005. p135-153.
- 3- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿qué hacer ahora?. *Med Clin (Barc)* 2002;119:656-8.
- 4- Diekema DJ, Pfäller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN et al.

- Survey of infections due to *Staphylococcus species*: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;15:32 (Suppl 2):S114-32.
- 5- Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence of antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:7-14.

- 6- Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281:517-23.
- 7- Nicolle LE. Infection control in long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2000;31:752-6.
- 8- Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae during non-outbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:4769-75.
- 9- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jeringan JA et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease in Three Communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
- 10- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y 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.
- 11- Levin BR. Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl. 3):161-9.
- 12- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M et al. Evolution of the Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus spp.* In Spain: Five Nationwide Prevalence Studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4240-5.
- 13- Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005;40:562-73.
- 14- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* December 2004; Special article:470-85.
- 15- Cisterna R, Ibarra K, Morla A, Basaras M, Cisterna C, Herreras A, Borja J. Estudio multicéntrico de resistencias en enterococos. Papel de la teicoplanina. Grupo Español de Estudio y Vigilancia de Resistencias. *Rev Esp Quimioter* 1999;12:237-43.
- 16- Mutnick AH, Biedenbach DJ, Jones RN. Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46:63-8.
- 17- Oteo J, Edurne Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J and Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004;42:5571-7.
- 18- Schito GC, Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003). *Intern J Antimicrob Agents* 2005;26:479-85.
- 19- 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, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimicrobials in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1965-72.
- 20- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
- 21- Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infections resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
- 22- Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(Suppl 1):S17-S29.
- 23- Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
- 24- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y 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.
- 25- Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J and Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:546-53.
- 26- Álvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:533-7.
- 27- Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The New  $\beta$ -Lactamases. *New Engl J Med* 2005;352:380-91.
- 28- Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among urinary tract infections (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997. *Antonie van Leeuwenhoek* 2000;77:147-52.
- 29- Velasco M, Horcajada JP, Mensa J, Moreno-Martínez A, Vila J et al. Decreased Invasive Capacity of Quinolone-Resistant *Escherichia coli* in Patients with Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis* 2001;33:1682-6.
- 30- Andreu A, Alós JJ, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. 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.
- 31- Rodríguez Martínez JM. Mechanisms of plasmid-mediated resistance to quinolones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:25-31.
- 32- Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
- 33- Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:981-2.
- 34- Levin AS, Barone AA, Penco J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
- 35- Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogen: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
- 36- Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicas J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997;4:932-5.
- 37- Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM et al. Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* aislados en hospitales españoles. Estudio multicéntrico nacional: proyecto GEIH-Ab 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:267-71.
- 38- Aguilar L, García Rey C, Giménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico: un círculo no tan vicioso para algunos antibióticos. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14:17-21.
- 39- Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. *B Med J* 1998;317:613-4.
- 40- Soriano F. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria. *Med Clin (Bare)* 2004;5:6-11.
- 41- Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl. 5):4-16.
- 42- Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412-20.
- 43- Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus spp.* on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:261-6.
- 44- Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455-8.
- 45- Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricard A, Pallarés R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:53-8.
- 46- Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
- 47- Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayski M, Gomez H, et al. Replacement of broadspectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:392-395.
- 48- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233-7.
- 49- Go ES. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994;344(8933):1329-32.