

## Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana, tendencia a través de 15 años de seguimiento

Juan Jacobo Ayala Gaytán,\* Hugo Alfonso Ríos Meza,\* Patty Azeneth Velarde Padilla,\* Cinthya Yannet Arzola González,\* Claudia Elena Guajardo Lara\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** describir la incidencia de los principales microorganismos que producen bacteremia y la tendencia de la resistencia antimicrobiana en un hospital de enseñanza de tercer nivel.

**Material y métodos:** análisis de los resultados de hemocultivos positivos reportados por el laboratorio de microbiología del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2004.

**Resultados:** la tasa de bacteremia se duplicó en el segundo quinquenio del estudio y alcanzó un promedio de 7.1/1,000 egresos. Predominan: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, con 39.1% de los aislamientos, seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Se incrementó cuatro veces el número de aislamientos de *Escherichia coli* que sobrepasó a *P. aeruginosa* en el último quinquenio. Con menor frecuencia se aislaron *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp y *Enterobacter* spp. La resistencia a la oxacilina de *S. aureus* y *S. epidermidis* se mantuvo alta y estable. *P. aeruginosa* mostró incremento importante en su resistencia, incluso para carbapenemos. Al principio no existía resistencia de *E. coli* a la ciprofloxacina, pero llegó al 53% al término del estudio. El resto de microorganismos se aislaron en pocas ocasiones, por lo que no se pudo establecer su tendencia de resistencia.

**Conclusiones:** la tasa de bacteremia y el predominio de microorganismos grampositivos corresponden al tipo de hospital de corta estancia y a los reportes para infecciones nosocomiales. Existe incremento progresivo de la resistencia bacteriana. Es necesario establecer políticas para reglamentar el uso de antibióticos y reforzar las medidas de aislamiento del paciente infectado.

**Palabras clave:** bacteremia, resistencia, antimicrobianos, tendencias, hemocultivo.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the incidence in the major pathogens causing bacteremia and their trends in antimicrobial resistance in a tertiary care teaching hospital.

**Methods:** Blood culture isolates collected by the laboratory of microbiology were analyzed from January 1<sup>st</sup> 1990 to December 31<sup>st</sup> 2004.

**Results:** The incidence of bacteremia doubled during the second five-year period and on average it reached 7.1/1000 patients discharged. *S. aureus* and *S. epidermidis* were the major pathogens isolated and they comprised 39.1% of isolates followed by *P. aeruginosa* and *E. coli*. There was a 4-fold increase in the number of isolates of *E. coli* that surpassed *P. aeruginosa* isolates in the last five-year period. *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp and *Enterobacter* spp were isolated less frequently. Oxacilin resistance among *S. aureus* and *S. epidermidis* remained high and stable. *P. aeruginosa* showed a remarkable increase in the antimicrobial resistance even to carbapenems. There was not ciprofloxacin resistance among *E. coli* at the beginning but it was up to 53% when the study concluded. The remaining pathogens were isolated in a few occasions and therefore it was not possible to determine their trends in antimicrobial resistance.

**Conclusion:** The incidence of bacteremia and the predominance of gram-positive bacteria correspond to the type of hospital of short-stay and to the reports of nosocomial infections. There currently is a progressive increase in antimicrobial resistance. It is necessary to establish policies to guide the use of antibiotics and to reinforce the measures of isolation of the infected patient.

**Key words:** bacteremia, resistance, antimicrobials, trends, blood-culture.

\* Servicio de infectología y unidad de vigilancia epidemiológica.

\*\* Laboratorio de microbiología clínica.

Hospital San José-Tec de Monterrey, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital San José-Tec de Monterrey. Avenida Morones Prieto 3000 poniente, Monterrey, Nuevo León, México, CP 64710. Teléfono: (81) 8347-1010, ext. 2383 y 2378. E-mail: JJAG@hsj.com.mx

Recibido: febrero, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**D**esde hace varias décadas la resistencia antimicrobiana de las bacterias que se relacionan con infecciones graves se ha incrementado en forma alarmante, lo cual origina serios problemas en el tratamiento de infecciones nosocomiales y de las adquiridas en la comunidad.<sup>1,2</sup>

La bacteremia, consecuencia grave de amplia variedad de infecciones, es una enfermedad que requiere tratamiento urgente, aún sin contar con la identificación del microorganismo y la susceptibi-

lidad antimicrobiana. En estas situaciones, conocer los agentes causales más comunes y sus patrones de resistencia aumenta la probabilidad de seleccionar empíricamente un tratamiento antibiótico efectivo.

Los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana proporcionan información confiable.<sup>3</sup> Muchos son internacionales y reportan la experiencia de uno o varios países;<sup>2,4</sup> sin embargo, es muy importante, y de gran ayuda, conocer las variaciones que existen en cada hospital, ya que es indispensable para aplicar medidas en el uso racional de los antibióticos para el tratamiento de estos pacientes.<sup>5</sup>

En el Hospital San José-Tec de Monterrey la unidad de vigilancia epidemiológica recibe los reportes de hemocultivos positivos. A partir de ellos se analizan los gérmenes aislados y su resistencia antimicrobiana. En este estudio se reportan los resultados de 1990 al 2004.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital San José-Tec de Monterrey es privado y de enseñanza de pre y posgrado. Es considerado de tercer nivel de atención médica, cuenta con 220 camas y promedio anual de 11,300 egresos. A excepción de la unidad de quemados, todas las especialidades están representadas, incluyendo la de trasplante de órganos. Por lo tanto, se atienden pacientes de todos los grupos de edad, con diversos tipos de inmunosupresión; la mayoría de ellos tienen buen nivel socioeconómico.

En el laboratorio de microbiología, de 1990 a 1994 los hemocultivos se procesaron inoculándolos en medios bifásicos con resiembras en medios sólidos enriquecidos al primero, segundo y séptimo día. La identificación y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron con métodos manuales estandarizados. A partir de 1995, para la identificación se utilizaron equipos automatizados Bactec<sup>®</sup> (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) y Vitek<sup>™</sup> (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA); del año 2000 a la fecha se utilizó MicroScan<sup>®</sup> (Dade Behring Inc., Wst. Sacramento CA, USA). Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron con los paneles comerciales correspondientes; el control de calidad, interpretación, valores de corte, preparación del antibiótico, etc., se basaron en las recomendaciones

de la Asociación Estadounidense de Microbiología y los Comités Nacionales de Estandarización para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos.<sup>6</sup> En el caso de *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus* spp las pruebas de susceptibilidad se efectuaron en agar Müller Hinton con sangre y mediante el método de difusión de disco; también, en medio Müller Hinton con prueba de susceptibilidad en disco. Se confirmaron mediante métodos automatizados las cepas de *Staphylococcus aureus* reportadas resistentes a la oxacilina.

Se revisaron los archivos de hemocultivos del laboratorio de microbiología del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2004. Se seleccionaron todos los pacientes con reporte positivo y cuyo hemocultivo se tomó durante alza térmica, de acuerdo con el registro de la base de datos del laboratorio. En caso contrario se revisó el expediente clínico y se seleccionaron los pacientes con sospecha de episodio infeccioso de acuerdo con el criterio del médico tratante; se incluyó sólo un hemocultivo por cada paciente infectado. Las muestras de sangre las tomó el personal del laboratorio y se inocularon en medio bifásico (90-94) o enriquecido Bactec Plus aerobic F<sup>™</sup> (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) de 1995 a la fecha. El proceso se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Se determinó la incidencia de los microorganismos más frecuentemente aislados y solamente se incluyó un germen por episodio de bacteremia. Posteriormente, se analizó la tendencia de la resistencia a diversos antimicrobianos de los microorganismos más frecuentes. Los cambios en la incidencia de la resistencia se calcularon comparando la frecuencia de resistencia al inicio y al final del periodo de estudio. Para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se analizaron los siguientes antibióticos: oxacilina, clindamicina y vancomicina; para *Enterococcus* spp, gentamicina, vancomicina y ampicilina; para *Streptococcus pneumoniae*: penicilina, amoxacilina-ácido clavulánico, vancomicina, eritromicina, clindamicina y ceftriaxona; para *Pseudomonas aeruginosa*: amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, ceftazidima, imipenem y piperacilina, y para enterobacterias se analizaron los mismos antibióticos, excepto piperacilina, pero se agregó ceftriaxona.

## RESULTADOS

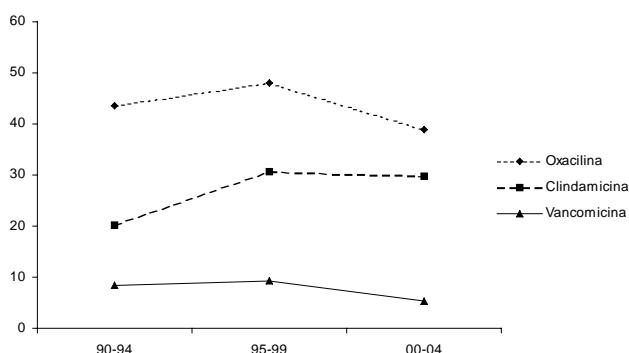
Se reportaron 1,206 episodios de bacteremia, para una tasa promedio de 7.1 por cada 1,000 egresos hospitalarios. Dividido por períodos de cinco años (cuadro 1), se observó que la tasa se duplicó en el segundo quinquenio y después permaneció estable con ocho episodios por cada 1,000 egresos, lo cual es proporcional al aumento progresivo de egresos que llegó a más de 17,000 en el 2004.

**Cuadro 1.** Tasa de bacteremias y microorganismos causantes, 1990-2004

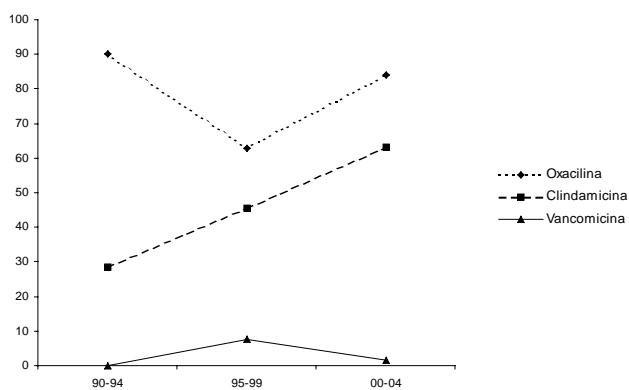
	90-94	95-99	00-04	90-04
Tasa de bacteremias por cada 1,000 egresos hospitalarios	4.2	8.2	8	7.1
Episodios de bacteremia	194	418	594	1206
<i>Staphylococcus aureus</i>	76(39.1%)	89(21.2%)	76(12.7%)	241(19.9%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13(6.7%)	79(18.8%)	135(22.7%)	227(18.8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22(11.3%)	45(10.7%)	43(7.2%)	110(9.12%)
<i>Escherichia coli</i>	12(6.1%)	26(6.22%)	51(8.58%)	89 (7.37%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11(5.67%)	15(3.58%)	15(2.52%)	41(3.39%)
<i>Enterobacter</i> spp	3(1.5%)	22(5.2%)	14(2.3%)	39(3.2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8(4.12%)	14(3.34%)	15(2.5%)	37(3.06%)
<i>Enterococcus</i> spp	0(0)	16(3.8%)	20(3.3%)	36(2.9%)
Subtotal	146(75.3%)	313(74.8%)	376(63.3%)	835(69.3%)
Otros	48(24.7%)	105(25.2%)	218(36.7%)	371(30.7%)
Total	194(100%)	418(100%)	594(100%)	1206(100%)

El germen más frecuentemente aislado durante los 15 años del estudio fue *S. aureus*, seguido por *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. pneumoniae*. *S. aureus* tendió a disminuir en el último quinquenio y fue superado por *S. epidermidis*; en conjunto, ambos predominan en todos los períodos y en cada uno de ellos representan 45, 40 y 35% del total de aislamientos. *E. coli* aumentó en su frecuencia de aislamiento en el último quinquenio y superó a *P. aeruginosa*. El resto de los microorganismos prevaleció con bajos porcentajes.

La resistencia de *S. aureus* se mantuvo estable (figura 1): cerca del 40% para oxacilina y del 30% para clindamicina; la resistencia a vancomicina se reportó en 8, 9 y 5% en el primero, segundo y tercer quinquenio, respectivamente. *S. epidermidis* mostró resistencia a la oxacilina del 90%, en el caso de la clindamicina alcanzó concentraciones del 60% y mantuvo baja resistencia para la vancomicina (figura 2).



**Figura 1.** Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *S. aureus*.



**Figura 2.** Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *S. epidermidis*.

*P. aeruginosa* (figura 3) mostró resistencia creciente a todos los antibióticos con actividad antipseudomonas; la resistencia a la amikacina aumentó seis veces. En el caso de la ceftazidima y la piperacilina fue del 0 al 31%, semejante a la ciprofloxacina que sube rápidamente del 0 al 40%. En el imipenem el aumento de la resistencia fue de cinco veces y la gentamicina permaneció con resistencia elevada.

*E. coli* fue más sensible (figura 4), sin resistencia para el imipenem y del 4 al 5% para la ceftazidima,

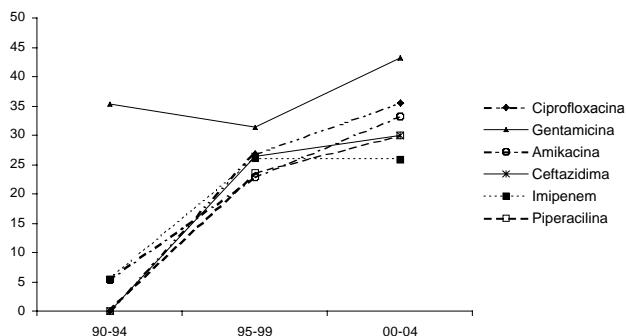


Figura 3. Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *P. aeruginosa*.

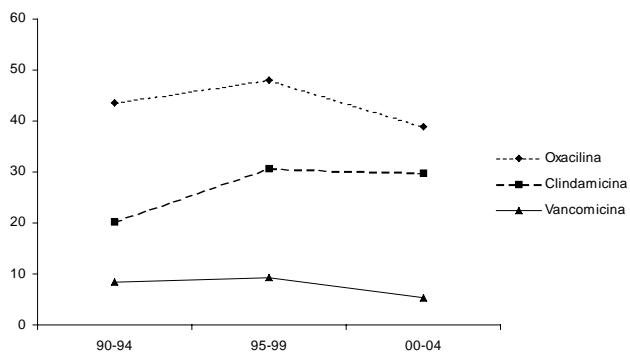


Figura 4. Tendencia de la resistencia antimicrobiana en bacteremias por *E. coli*.

ceftriaxona y amikacina. Se triplicó la resistencia en el caso de la gentamicina, y para la ciprofloxacina aumentó del 0% en el primer quinquenio al 34% al siguiente quinquenio, y terminó con 53%.

Estos cuatro microorganismos representan más de la mitad de los aislamientos y, en ocasiones, llegan a representar casi dos terceras partes. El resto lo conforma gran variedad de gérmenes en los que el número de aislamientos es pequeño y no todos se probaron para los antibióticos recomendados, por lo cual es difícil determinar tendencias en la resistencia. De los 41 aislamientos de *S. pneumoniae* en 15 años, sólo 28 se probaron para penicilina, con resistencia en 10 de ellos (35.7%). Se probaron 13 para amoxacilina-ácido clavulánico, con poca resistencia (7.6%). El deeritromicinase se probó en 26 ocasiones, con resistencia en nueve de ellas (34.6%), sólo en 12 ocasiones se probó la ceftriaxona, con resistencia en tres de ellas (25%). No se encontró resistencia para la vancomicina. En *Enterobacter* spp la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de más del 20%.

De los 36 *Enterococcus* aislados, 21 correspondieron a *E. faecalis* y 15 a *E. faecium*; 29 de ellos se probaron para vancomicina y no se encontró resistencia, pero para ampicilina representó 10% y nueve se probaron para gentamicina, con resistencia en tres de ellos. A través de los quinquenios, *K. pneumoniae* mostró aumento de 15 veces en la resistencia para ciprofloxacina y gentamicina, y de cuando menos siete veces a la amikacina. Para la ceftazidima se mantuvieron resistencias superiores al 14% y se duplicaron en el último quinquenio. La ceftriaxona mantuvo alrededor del 15% y hasta el momento no se ha reportado resistencia al imipenem.

## DISCUSIÓN

Durante este periodo el hospital ha tenido muchos cambios: creció el número de camas y los egresos prácticamente se duplicaron; también, se incrementaron las unidades de cuidados intensivos, la población de pacientes adultos mayores y hubo cambios en el laboratorio de microbiología.

La tasa de bacteremia, de ocho episodios por cada 1,000 egresos, es semejante a la de algunos hospitales con las mismas características,<sup>7</sup> pero inferior a la reportada de 49 por cada 1,000 egresos en hospitales del mismo tamaño, con menor número de egresos anuales.<sup>8</sup> Esto sugiere mayor número de pacientes con padecimientos crónicos.

En Estados Unidos, de 1979 a 1987 las bacterias gramnegativas fueron los organismos predominantes. A partir de entonces, la recuperación de gérmenes grampositivos aumentó progresivamente. En el año 2000 se considera que originaron más de la mitad de los casos de bacteremias.<sup>9</sup> El programa SENTRY resume las tendencias en la prevalencia de los patógenos que provocan bacteremia en Estados Unidos de 1997 al 2001.<sup>2</sup> Predominan *S. aureus* y *Streptococcus* coagulasa negativa, los cuales representan 41.5% de los aislamientos, semejante al 39% que representaron en este hospital. Además, concuerdan que en ambos se registra disminución en el número de bacteremias por *S. aureus* y aumento en el de *S. epidermidis*, lo que se observó principalmente en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Es probable que se relacione con el uso prolongado de catéteres vasculares, antibióticos,

etc.; sin embargo, aunque se seleccionó sólo pacientes que tenían fiebre o con sospecha de un episodio infeccioso, de acuerdo con su médico tratante, no se puede descartar la contaminación, debido a que en muchos casos la muestra se tomó a través del catéter o era el único hemocultivo tomado o positivo.

Algunas series reportadas por diversos hospitales muestran predominio en el aislamiento de *E. coli* y otras enterobacterias y, posteriormente, de estafilococos.<sup>5,7</sup> En México, Sifuentes-Osornio y sus colaboradores,<sup>8,10</sup> después de casi 20 años de investigación, reportan resultados similares. En este hospital el número de aislamientos de *E. coli* se duplicó en el segundo quinquenio y después se cuadriplicó al final del estudio; incluso superó al número de aislamientos de *P. aeruginosa*, pero no fue el predominante.

En general, la microbiología de las bacteremias del hospital es semejante a la de las bacteremias nosocomiales reportadas por el proyecto SCOPE,<sup>11</sup> en las cuales los cocos grampositivos tienen los primeros tres lugares de aislamientos, y las de gramnegativos (*P. aeruginosa*) se consideran típicamente nosocomiales.

Existe aumento significativo en la resistencia de los organismos que producen bacteremia. En *S. aureus* la resistencia a oxacilina, de aproximadamente 40%, es alta en relación con reportes nacionales del 26 y 24%;<sup>8,10</sup> sin embargo, es semejante a la reportada en diversos hospitales y regiones del mundo, incluso de América Latina.<sup>2,4,5,10</sup> Lo mismo ocurre para la clindamicina; sin embargo, es preocupante que en los tres quinquenios se reportaron cepas resistentes a la vancomicina, las cuales desafortunadamente en su momento no se confirmaron y, por la naturaleza retrospectiva del estudio, no se conservaron. Esto último hubiera sido de gran valor, pero debido a que los reportes de infecciones por *S. aureus*, con susceptibilidad intermedia a la vancomicina, iniciaron a partir de 1996,<sup>12</sup> puede considerarse la posibilidad de errores en el tratamiento y proceso de las muestras, aunque la vancomicina es un antibiótico que se utiliza con mucha frecuencia en el hospital. Un patrón de sensibilidad parecido tiene *S. epidermidis*, pero con escasos reportes de resistencia a la vancomicina.

En *P. aeruginosa* se incrementó la frecuencia de resistencia a través de los años, con más del 30% para antibióticos con actividad antipseudomona; incluso es

crítica la resistencia a los carbapenemos. *P. aeruginosa* es el patógeno con más alta prevalencia de resistencia a los antimicrobianos actuales, sobre todo en América Latina<sup>2,13</sup> y aunque existen reportes en México de resistencia semejante,<sup>8</sup> es muy alta en relación con la reportada en Inglaterra e Irlanda,<sup>4</sup> incluso de algunos de sus hospitales de enseñanza.<sup>14</sup> Nuevas carbapenemas, que tienen resistencia a carbapenemos, se describen en *P. aeruginosa*,<sup>15,16</sup> los cuales son mediados por plásmidos y convendría determinar su existencia en el hospital.

La resistencia observada en *E. coli* para cefalosporinas de tercera generación es baja y estable, lo cual contrasta con la rápida evolución de resistencia para ciprofloxacina. En la bibliografía médica existen pocos reportes de esta resistencia: en España es del 17% y en la India del 50%.<sup>17,18</sup>

La resistencia de *Klebsiella* spp tiene aumento progresivo para las cefalosporinas de tercera generación. En el último quinquenio, con nuevos equipos automatizados (Microscan), se detectaron 10 casos de bacteremias de *E. coli* y *Klebsiella* spp, con producción de BLEE.<sup>15</sup> Estos gérmenes mostraron resistencia múltiple a la ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, cefpodoxima y aztreonam.

La resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* y en *Enterococcus* spp, de acuerdo con la base de datos del laboratorio, no se confirmó. Hasta el momento no se reporta resistencia a la vancomicina y *S. pneumoniae* no tiene a ceftriaxona. *Enterobacter* spp tiene resistencia progresiva a cefalosporinas de tercera generación.

La actividad de los antimicrobianos in vitro es una herramienta muy útil en el tratamiento del paciente con infección grave, aunque no necesariamente se correlacionan con los resultados in vivo. Las concentraciones inhibitorias mínimas muy bajas pueden pronosticar curación, aunque nunca la garantizan, debido a que falta tomar en cuenta el tercer factor en esta interacción y las condiciones del huésped.<sup>3</sup>

En el hospital y en la comunidad se nota correlación estrecha entre el uso de antibióticos y la resistencia. El médico utiliza cada vez más antibióticos y de mayor espectro;<sup>19</sup> por lo tanto, el análisis sistemático de la frecuencia y el patrón de resistencia permiten evaluar la calidad de la atención médica, los programas de vigilancia epidemiológica y el uso de antibióticos.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos muestran una tasa de bacteremia que concuerda con el tipo de hospital, que se distingue por ser de corta estancia.

El patrón de gérmenes aislados corresponde a los reportados en infecciones nosocomiales, con predominio de bacterias grampositivas.

Existe incremento progresivo en la resistencia antimicrobiana en los microorganismos aislados, el cual genera menos opciones de tratamiento empírico conforme pasan los años.

Se requiere establecer políticas para reglamentar el uso de antibióticos, reforzar las medidas de aislamiento del paciente infectado y utilizar nuevas técnicas de laboratorio para mantenerlo actualizado y detectar brotes de resistencia.

## REFERENCIAS

1. Mandell LA, Peterson LR, Wise R, et al. The battle against emergent antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children. *Clin Infect Dis* 2002;35:721-7.
2. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: A five-year summary from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *Semm Respir Crit Care Med* 2003;24:121-33.
3. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:502-11.
4. Reynolds R, Potz N, Colman M, et al. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteremia in the UK and Ireland 2001-2002: The BSAC bacteremia resistance surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018-32.
5. Yinnon AM, Schlesinger Y, Gabbay D, Rudensky B. Analysis of 5 years of bacteraemias: importance of stratification of microbial susceptibilities by source of patients. *J Infect* 1997;35:17-23.
6. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Jan 2004, vol 24(1);M100-S14:1-159. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
7. Scheckler WE, Bobula JA, Beamsley MB, Hadden ST. Bloodstream infection in a community hospital: a 25-year follow-up. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:936-41.
8. Kato-Maeda M, Bautista-Alavez A, Rolón-Montes de Oca AL, et al. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003;55:600-5.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
10. Sifuentes-Osornio J, Guerrero-Almeida MC, Ponce de León-Garduño A, Guerrero-Almeida ML. Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, 1981 a 1992. *Gac Med Mex* 2001;137:191-202.
11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infection in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
12. Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Brutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:467-511.
13. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens. Trends over the past few years. *Chest* 2001;119:397s-404s.
14. Shannon KP, French GL. Increasing resistance to antimicrobial agents of Gram-negative organisms isolated at a London teaching hospital, 1995-2000. *J Antimicrobial Chemother* 2004;53:818-25.
15. Colodner R. Extended-spectrum B-lactamases: A challenge for clinical microbiologist and infection control specialists. *Am J Infect Control* 2005;33:104-7.
16. Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, et al. PCR detection of metallo-B-lactamase gene (blaIMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum B-lactams. *J Clin Microbiol* 1996;34:2909-13.
17. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballera M, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *J Antimicrob Chemoter* 1999;43:2736-41.
18. Nema S, Premchandani P, Asolkar MV, Chitnis DS. Emerging bacterial drug resistance in hospital practice. *Indian J Med Sci* 1997;51:275-80.
19. Goossens H, Ferech M, Vander RS, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
20. Peterson LR, Brossette SE. Hunting health care-associated infections from the clinical microbiology laboratory: passive, active, and virtual surveillance. *J Clin Microbiol* 2002;40:1-4.