

Original

Actividad *in vitro* de moxifloxacino frente a patógenos respiratorios en Iberoamérica

H. López¹, H. Sader², C. Amábile³, W. Pedreira⁴, J.L. Muñoz Bellido⁵, J.A. García Rodríguez⁵ y Grupo MSP-LA*

¹Centro de Infectología, Universidad de Buenos Aires, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina;

²Escola Paulista de Medicina, Universidad Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil;

³Fundación LUSARA, Ciudad de México, México; ⁴Centro Asistencial del Sindicato Médico de Uruguay, Montevideo, Uruguay;

⁵Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

RESUMEN

Se estudia la actividad *in vitro* de moxifloxacino, comparada con levofloxacino y otros seis antimicrobianos de uso frecuente en infecciones respiratorias, frente a 1563 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* obtenidos en 21 centros pertenecientes a 10 países iberoamericanos entre marzo de 2000 y abril de 2001. En conjunto, moxifloxacino fue el antimicrobiano que se mostró más activo frente a todas las especies incluidas. Su actividad frente a gram-positivos fue dos a cuatro veces superior a la de levofloxacino, aunque en aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a levofloxacino la diferencia fue mayor (CMI de 0,5 mg/l frente a 8 mg/l). En *H. influenzae* y *M. catarrhalis* su actividad fue equiparable a la de levofloxacino. Todos los aislamientos fueron inhibidos a concentraciones ≤ 1 mg/l, tanto con moxifloxacino como con levofloxacino.

Palabras clave: Moxifloxacino - Fluoroquinolonas - Infección respiratoria - Iberoamérica

In vitro activity of moxifloxacin against respiratory pathogens in Latin America

SUMMARY

We compared the *in vitro* activity of moxifloxacin, levofloxacin and six other antibiotics frequently used in respiratory tract infections, against 1563 *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from 21 centers in 10 Latin American countries from March 2000 to April 2001. Moxifloxacin was the most active compound against all the species included. Moxifloxacin was 2- to 4-fold more active than levofloxacin against Gram-positive bacteria. This difference was much higher against levofloxacin-resistant *S. pneumoniae* isolates (MIC: 0.5 mg/l vs 8 mg/l). The activity of moxifloxacin against *H. influenzae* and *M. catarrhalis* was similar to levofloxacin; all the isolates were inhibited at ≤ 1 mg/l concentrations of moxifloxacin and levofloxacin.

Key words: Moxifloxacin - Fluoroquinolones - Respiratory tract infection - Latin American

*El grupo MPS-LA está integrado por los Dres. H. López (Argentina), H. Sader (Brasil), P. García y V. Prado (Chile), J. Robledo y O. Sussmann (Colombia), Y. Blandon (Costa Rica), P. Díaz (Guatemala), C. Amábile, G. Ponce, F. Quiñones, R. Fagundo, D. Akle y G. Barriga (México), A. Guillén, R. Zerpa y J.L. Bauer (Perú), W. Pedreira (Uruguay), M. Comegna y B. Gallegos (Venezuela).

INTRODUCCIÓN

Diferentes modificaciones introducidas en la estructura de las fluoroquinolonas han logrado una mejora considerable de su actividad frente a microorganismos grampositivos, especialmente en neumococos, y en algunos casos también en anaerobios; son las llamadas quinolonas de tercera y cuarta generación. Así, moxifloxacino, gracias a la sustitución del radical 7 piperazina, presente en ciprofloxacino, por un radical azabicyclo, y a la introducción de un grupo metoxi en posición 8, consigue una actividad frente a neumococos y bacterias anaerobias sensiblemente superior a la de las fluoroquinolonas más antiguas, y equiparable a la de los fármacos más activos frente a estas especies.

La aparición de estas nuevas fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación ha solventado en buena parte las limitaciones terapéuticas de generaciones anteriores, hasta el punto de que ha implicado una modificación radical de los protocolos de tratamiento de la infección respiratoria propuestos por las principales sociedades científicas internacionales. En la actualidad, protocolos como los propuestos por la Infectious Diseases Society of America (1), o los elaborados conjuntamente por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) (2, 3), y por la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) (4, 5), incluyen a las nuevas fluoroquinolonas como una de las principales opciones en la neumonía adquirida en la comunidad y en las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en numerosas situaciones.

Esta incorporación al arsenal terapéutico ha coincidido con el incremento de resistencia en los principales patógenos respiratorios, en amplias zonas del mundo, a los fármacos que venían siendo más habituales en su tratamiento, como los betalactámicos o los macrólidos (6). Esta circunstancia aumenta el interés por disponer de fármacos que tengan una buena actividad intrínseca frente a estos patógenos y no presenten resistencia cruzada con aquellas moléculas que plantean mayores problemas de resistencia.

Diversos estudios en diferentes áreas geográficas avallan la baja prevalencia de cepas resistentes a las nuevas fluoroquinolonas en general, y a moxifloxacino en particular, entre los principales patógenos respiratorios (7-9). Existen, sin embargo, menos datos de otras zonas, como es el caso de Iberoamérica.

El presente estudio refleja los datos de un amplio estudio multicéntrico de resistencia a moxifloxacino, comparado con otras fluoroquinolonas, betalactámicos, macrólidos y sulfamidas, en patógenos respiratorios, llevado a cabo en 21 centros de diez países de Iberoamérica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cepas

Se estudiaron 1563 aislamientos clínicos distribuidos del siguiente modo: 407 *Streptococcus pneumoniae* sensibles, intermedios y resistentes a la penicilina de acuerdo con la clasificación de sensibilidad aceptada en ese momento, 263 *Streptococcus pyogenes*, 276 *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina, 414 *Haemophilus influenzae* productores y no productores de betalactamasas, y 193 *Moraxella catarrhalis* obtenidos en los centros participantes entre marzo de 2000 y abril de 2001.

Centros

Los aislamientos estudiados procedían de 21 centros pertenecientes a diez países iberoamericanos: Uruguay (un centro), Chile (dos centros), México (seis centros), Perú (tres centros), Venezuela (tres centros), Colombia (dos centros), Guatemala (un centro), Costa Rica (un centro), Argentina (un centro) y Brasil (un centro).

Antimicrobianos

Se utilizaron moxifloxacino, levofloxacino, claritromicina, azitromicina, cefuroxima, amoxicilina-ácido clavulánico, cotrimoxazol y penicilina, obtenidos como sustancia valorada.

Método

El estudio se llevó a cabo mediante microdilución en caldo en paneles *Sensititre* (Trek Diagnostic Systems), de acuerdo con las normas del NCCLS (10).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos, tanto de forma global como por países, aparecen en las Tablas 1 y 2. De forma global, moxifloxacino se muestra como el antimicrobiano con mejor actividad intrínseca frente a grampositivos y gramnegativos. Es el antimicrobiano que presenta un límite máximo del intervalo de sensibilidad más bajo frente a la mayor parte de las especies estudiadas, y su CMI₉₀ es también la más baja en todos los casos. Estos resultados son similares a los observados en otros estudios, los cuales encuentran que moxifloxacino y levofloxacino tienen una mayor actividad y más generalizada que los betalactámicos y los macrólidos (7), siendo moxifloxacino más activo que ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino (8, 11).

Tabla 1. Sensibilidad de patógenos respiratorios en Iberoamérica (resultados globales).

Especies (n)		Moxifloxacino	Levofloxacino	Claritromicina	Penicilina	Cotrimoxazol	Amoxicilina-ác. clav.	Cefuroxima	Azitromicina
<i>S. pyogenes</i> (263)	CMI ₅₀	0,1	0,2	0,1	≤0,008	0,1	0,03	0,03	0,06
	CMI ₉₀	0,2	1	1	0,25	8	1	0,2	2
	Intervalo	≤0,008-1	0,01-2	0,01-16	≤0,008-1	≤0,008-8	0,01-4	0,03-1	0,03-32
<i>S. pneumoniae</i> (407)	CMI ₅₀	0,1	1	0,1	0,2	1	0,2	0,5	0,1
	CMI ₉₀	0,2	1	16	2	4	2	8	32
	Intervalo	≤0,008-0,5	≤0,008-8	0,01-16	<0,008-8	≤0,008-8	0,01-16	0,03-32	0,03-32
<i>S. aureus</i> (276)	CMI ₅₀	0,06	0,2	0,2	4	0,06	1	0,5	1
	CMI ₉₀	2	4	16	8	4	2	8	32
	Intervalo	≤0,008-4	0,01-8	0,03-16	0,01-8	0,01-8	0,03-16	0,03-32	0,1-32
<i>M. catarrhalis</i> (193)	CMI ₅₀	0,06	0,03	0,06	4	0,2	0,1	1	0,03
	CMI ₉₀	0,1	0,1	2	8	1	0,5	4	1
	Intervalo	≤0,008-0,2	≤0,008-1	0,01-16	≤0,008->16	≤0,008-8	0,01-16	0,03-32	0,03-32
<i>H. influenzae</i> (414)	CMI ₅₀	0,01	0,01	4	0,5	0,5	0,5	1	1
	CMI ₉₀	0,06	0,1	16	8	8	2	2	2
	Intervalo	≤0,008-1	≤0,008-1	0,01-16	≤0,008-8	≤0,008-16	0,01-16	0,03-32	0,03-32

Tabla 2. Sensibilidad de patógenos respiratorios en Iberoamérica (resultados por países).

Especies (n)		Moxifloxacino	Levofloxacino	Claritromicina	Penicilina	Cotrimoxazol	Amoxicilina-ác. clav.	Cefuroxima	Azitromicina
Argentina									
<i>S. pyogenes</i> (40)	CMI ₅₀	0,1	0,2	0,01	≤0,008	1	0,01	0,03	0,06
	CMI ₉₀	0,2	2	0,2	0,01	2	0,01	0,03	0,5
	Intervalo	0,06-0,1	0,5-1	0,01-8	≤0,008-0,01	0,06-4	0,01-0,03	0,03	0,06-16
<i>S. pneumoniae</i> (60)	CMI ₅₀	0,06	1	0,5	0,2	1	0,2	2	0,1
	CMI ₉₀	0,5	2	1	2	4	2	8	2
	Intervalo	0,03-0,5	0,5-2	0,05-1	0,01-4	0,03-4	0,01-2	0,06-8	0,06-2
<i>S. aureus</i> (40)	CMI ₅₀	0,06	0,2	0,5	8	0,1	1	2	4
	CMI ₉₀	0,1	0,2	16	8	0,2	2	4	32
	Intervalo	0,03-0,2	0,1-4	0,2-16	0,06-8	0,06-1	0,2-4	1-8	0,5-32
<i>H. influenzae</i> (60)	CMI ₅₀	0,01	0,01	16	0,5	0,5	0,5	1	0,5
	CMI ₉₀	0,1	0,2	16	8	8	2	2	2
	Intervalo	≤0,008-0,2	≤0,008-0,5	1-16	0,03-8	0,03-8	0,1-4	0,03-4	0,1-4
Brasil									
<i>S. pyogenes</i> (24)	CMI ₅₀	0,1	0,5	0,1	0,2	0,06	0,06	2	0,06
	CMI ₉₀	0,2	1	0,1	0,2	0,2	0,5	2	0,1
	Intervalo	0,06-0,2	0,2-1	0,1	0,01-0,2	0,01-1	0,03-0,2	1-2	0,06-0,1
<i>S. pneumoniae</i> (33)	CMI ₅₀	0,1	1	0,2	0,1	2	0,1	0,5	0,2
	CMI ₉₀	0,2	2	2	2	8	2	8	0,5
	Intervalo	0,06-0,5	0,5-2	0,01-2	0,01-4	0,1-8	0,01-8	0,03-8	0,06-1
<i>S. aureus</i> (45)	CMI ₅₀	1	2	0,2	8	0,1	2	2	0,5
	CMI ₉₀	4	8	0,5	8	2	4	4	1
	Intervalo	0,03-4	0,1-8	0,1-8	0,03-8	0,03-8	0,2-4	1-4	0,2-16
<i>M. catarrhalis</i> (24)	CMI ₅₀	0,03	0,03	0,06	1	0,2	0,1	1	0,2
	CMI ₉₀	0,06	0,1	0,1	8	0,5	0,2	4	0,5
	Intervalo	0,01-0,06	0,01-0,1	0,03-2	0,03-8	0,06-0,5	0,03-0,5	0,2-4	0,1-0,5
<i>H. influenzae</i> (62)	CMI ₅₀	0,03	0,01	8	0,5	1	0,5	2	1
	CMI ₉₀	0,1	1	8	4	8	8	8	4
	Intervalo	≤0,008-0,2	≤0,008-1	1-16	0,2-8	0,03-8	0,06-16	0,2-16	0,1-16

(Continúa)

Tabla 2. Sensibilidad de patógenos respiratorios en Iberoamérica (resultados por países). (Continuación)

Especies (n)		Moxifloxacino	Levofloxacino	Claritromicina	Penicilina	Cotrimoxazol	Amoxicilina-ác. clav.	Cefuroxima	Azitromicina
Chile									
<i>S. pyogenes</i> (25)	CMI ₅₀	0,1	0,5	0,01	≤0,008	8	0,01	0,03	0,03
	CMI ₉₀	0,2	1	4	≤0,008	8	0,01	0,03	4
	Intervalo	0,06-0,5	0,2-2	0,01-8	≤0,008-0,01	0,1-8	0,01	0,03-0,06	0,03-4
<i>S. pneumoniae</i> (24)	CMI ₅₀	0,06	1	0,03	0,2	2	0,1	0,5	0,03
	CMI ₉₀	0,2	1	0,2	4	4	2	4	0,2
	Intervalo	0,03-0,2	0,5-1	0,01-16	≤0,008-4	0,1-8	0,01-4	0,03-8	0,03-16
<i>S. aureus</i> (10)	CMI ₅₀	0,01	0,1	0,1	0,2	0,06	0,2	0,5	0,5
	CMI ₉₀	0,03	0,1	0,2	1	0,1	0,5	1	0,5
	Intervalo	0,01-0,03	0,1-0,2	0,1-0,5	0,2-1	0,03-0,1	0,2-0,5	0,5-2	0,2-0,5
<i>M. catarrhalis</i> (12)	CMI ₅₀	0,06	0,1	0,1	8	0,5	2	2	1
	CMI ₉₀	0,1	0,5	1	8	8	8	32	2
	Intervalo	0,01-0,1	0,03-1	0,1-16	1-8	0,1-8	0,1-16	1-32	0,5-32
<i>H. influenzae</i> (29)	CMI ₅₀	0,01	0,01	4	0,2	4	0,5	0,2	1
	CMI ₉₀	0,06	0,06	16	4	8	1	2	2
	Intervalo	≤0,008-0,1	≤0,008-0,1	4-16	0,1-8	0,03-8	0,2-1	0,1-8	0,2-2
Colombia									
<i>S. pyogenes</i> (32)	CMI ₅₀	0,03	0,2	0,01	≤0,008	0,06	0,01	0,06	0,06
	CMI ₉₀	1	2	0,5	0,5	0,5	0,2	0,2	1
	Intervalo	≤0,008-1	0,01-2	0,01-0,5	≤0,008-0,5	≤0,008-0,5	0,01-0,2	0,03-0,2	0,03-1
<i>S. pneumoniae</i> (45)	CMI ₅₀	0,06	0,5	0,01	0,01	0,5	0,03	0,06	0,03
	CMI ₉₀	0,1	1	0,06	2	4	2	4	0,06
	Intervalo	≤0,008-0,1	≤0,008-1	0,01-2	≤0,008-4	≤0,008-8	0,01-4	0,03-8	0,03-8
<i>S. aureus</i> (16)	CMI ₅₀	0,03	0,1	0,1	8	0,06	0,2	0,5	0,5
	CMI ₉₀	0,06	0,2	0,2	8	0,2	0,5	1	8
	Intervalo	≤0,008-0,06	0,01-0,2	0,1-1	0,01-8	0,01-0,5	0,2-0,5	0,06-1	0,5-16
<i>M. catarrhalis</i> (25)	CMI ₅₀	0,03	0,03	0,2	8	0,2	0,2	1	1
	CMI ₉₀	0,1	0,06	2	8	8	1	4	2
	Intervalo	≤0,008-0,06	≤0,008-0,1	0,01-4	1-8	0,01-8	0,03-4	1-32	0,5-32
<i>H. influenzae</i> (41)	CMI ₅₀	0,01	0,01	4	0,2	4	0,5	0,2	1
	CMI ₉₀	0,06	0,06	16	4	8	1	2	2
	Intervalo	≤0,008-0,1	≤0,008-0,1	4-16	0,1-8	0,03-8	0,2-1	0,1-8	0,2-2
Costa Rica									
<i>S. pyogenes</i> (10)	CMI ₅₀	0,2	1	0,1	≤0,008	0,1	0,01	0,03	0,1
	CMI ₉₀	0,2	1	0,1	≤0,008	0,2	0,01	0,03	0,1
	Intervalo	0,06-0,2	0,2-1	0,03-0,1	≤0,008	0,1-0,2	0,01	0,03	0,06-0,1
<i>S. pneumoniae</i> (10)	CMI ₅₀	0,1	0,06	0,1	0,2	0,1	0,5	0,2	0,2
	CMI ₉₀	0,1	1	0,2	1	0,1	0,5	1	0,5
	Intervalo	0,06-0,1	0,06-1	0,1-0,2	0,1-1	0,1	0,2-0,5	0,2-1	0,1-0,5
<i>S. aureus</i> (10)	CMI ₅₀	0,1	2	1	8	0,1	2	2	0,2
	CMI ₉₀	2	4	16	8	4	8	8	0,5
	Intervalo	0,03-2	0,1-4	0,2-16	0,06-8	0,03-4	0,2-8	1-8	0,1-0,5
<i>M. catarrhalis</i> (10)	CMI ₅₀	0,03	0,03	0,06	4	0,1	0,1	1	0,03
	CMI ₉₀	0,1	0,06	0,06	32	0,1	0,1	2	0,03
	Intervalo	0,03-0,1	0,01-0,06	0,03-0,06	4-32	0,01-0,1	0,01-0,1	0,5-2	0,03
<i>H. influenzae</i> (10)	CMI ₅₀	0,03	0,01	4	0,5	1	0,5	2	0,2
	CMI ₉₀	0,03	0,03	4	0,5	4	2	2	1
	Intervalo	0,01-0,03	0,01-0,03	0,2-4	0,2-0,5	0,5-4	0,5-8	0,5-2	0,1-1

(Continúa)

Tabla 2. Sensibilidad de patógenos respiratorios en Iberoamérica (resultados por países). (Continuación)

Especies (n)		Moxifloxacin	Levofloxacin	Clarithromicina	Penicilina	Cotrimoxazol	Amoxicilina-ác. clav.	Cefuroxima	Azitromicina
Guatemala									
<i>S. pyogenes</i> (10)	CMI ₅₀	0,1	0,5	0,5	0,2	0,1	2	1	2
	CMI ₉₀	0,5	2	1	1	1	2	1	2
	Intervalo	0,03-0,5	0,1-2	0,1-1	0,2-1	0,03-1	2	1	0,06-2
<i>S. pneumoniae</i> (11)	CMI ₅₀	0,06	0,5	0,5	0,01	0,1	0,06	1	0,1
	CMI ₉₀	0,1	2	0,5	0,5	2	2	2	0,1
	Intervalo	0,03-0,1	0,2-1	0,5	≤0,008-1	0,03-2	0,03-2	0,5-2	0,06-1
<i>S. aureus</i> (10)	CMI ₅₀	0,03	0,1	0,06	1	0,06	0,5	1	0,5
	CMI ₉₀	2	2	0,2	2	0,06	4	2	32
	Intervalo	0,01-2	0,06-2	0,03-0,2	0,1-2	0,03-0,06	0,2-8	0,5-2	0,2-32
<i>M. catarrhalis</i> (5)	CMI ₅₀	0,06	0,03	4	1	0,5	0,5	8	1
	CMI ₉₀	0,1	0,3	4	2	4	0,5	8	2
	Intervalo	0,01-0,1	0,01-0,2	0,01-4	0,06-2	0,06-4	0,1-0,5	2-8	0,5-2
<i>H. influenzae</i> (15)	CMI ₅₀	≤0,008	≤0,008	4	0,2	0,1	0,2	0,5	0,5
	CMI ₉₀	0,03	0,01	4	0,5	4	0,5	2	0,5
	Intervalo	≤0,008-0,1	≤0,008-0,5	2-4	0,1-1	0,03-4	0,2-1	0,2-2	0,1-1
México									
<i>S. pyogenes</i> (54)	CMI ₅₀	0,1	0,5	0,03	≤0,008	8	0,03	0,03	0,1
	CMI ₉₀	0,5	2	0,5	0,01	8	0,06	0,06	0,5
	Intervalo	≤0,008-0,5	0,01-2	0,01-16	≤0,008-0,5	≤0,008-8	0,01-0,5	≤0,008-0,5	≤0,008-8
<i>S. pneumoniae</i> (95)	CMI ₅₀	0,1	1	0,06	0,5	2	0,2	0,5	0,06
	CMI ₉₀	0,2	1	16	2	8	2	8	32
	Intervalo	≤0,008-0,5	≤0,008-8	0,01-16	≤0,008-8	≤0,008-8	0,01-16	0,03-32	0,03-32
<i>S. aureus</i> (71)	CMI ₅₀	0,06	0,1	0,2	8	0,1	1	2	1
	CMI ₉₀	0,1	0,5	16	8	8	2	4	32
	Intervalo	0,01-2	0,03-4	0,03-16	0,01-8	0,03-8	0,03-16	0,1-32	0,1-32
<i>M. catarrhalis</i> (60)	CMI ₅₀	0,06	0,03	0,06	8	0,2	0,01	0,03	0,03
	CMI ₉₀	0,06	0,06	0,2	8	1	0,5	4	1
	Intervalo	≤0,008-0,2	≤0,008-0,5	0,01-0,5	≤0,008-8	≤0,008-4	0,01-0,5	0,03-4	0,03-1
<i>H. influenzae</i> (89)	CMI ₅₀	0,01	0,01	8	0,5	2	0,5	1	1
	CMI ₉₀	0,06	0,03	16	8	8	2	2	2
	Intervalo	≤0,008-1	≤0,008-0,5	0,5-16	0,1-8	0,03-8	0,1-16	0,1-32	0,1-32
Perú									
<i>S. pyogenes</i> (30)	CMI ₅₀	0,01	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,5	0,5
	CMI ₉₀	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,2	0,5	0,5
	Intervalo	0,01-0,2	0,03-0,5	0,03-0,5	0,01-0,5	0,01-0,5	0,03-0,2	0,1-1	0,06-1
<i>S. pneumoniae</i> (45)	CMI ₅₀	0,1	0,2	1	0,5	0,5	0,2	0,5	0,5
	CMI ₉₀	0,5	0,5	4	1	4	0,5	2	1
	Intervalo	≤0,008-0,5	0,03-0,5	0,03-4	0,01-8	0,03-4	0,03-16	0,06-4	0,06-1
<i>S. aureus</i> (30)	CMI ₅₀	0,06	0,2	1	8	0,2	1	2	4
	CMI ₉₀	0,5	0,5	8	8	4	4	8	16
	Intervalo	0,01-0,5	0,06-1	0,06-16	1-8	0,01-8	0,5-8	0,5-8	0,2-32
<i>M. catarrhalis</i> (30)	CMI ₅₀	0,03	0,03	1	0,2	0,2	0,1	0,5	0,5
	CMI ₉₀	0,06	0,1	4	4	4	1	4	2
	Intervalo	≤0,008-0,1	≤0,008-0,5	0,01-8	≤0,008-8	0,01-4	0,01-1	0,03-16	0,03-4
<i>H. influenzae</i> (45)	CMI ₅₀	0,01	0,01	1	0,2	0,2	0,5	0,5	0,2
	CMI ₉₀	0,06	0,1	4	2	2	1	1	1
	Intervalo	0,03-0,1	≤0,008-0,1	0,2-4	0,01-4	0,03-8	0,06-1	0,1-2	0,06-2

(Continúa)

Tabla 2. Sensibilidad de patógenos respiratorios en Iberoamérica (resultados por países). (Continuación)

Especies (n)		Moxifloxacino	Levofloxacino	Claritromicina	Penicilina	Cotrimoxazol	Amoxicilina-ác. clav.	Cefuroxima	Azitromicina
Uruguay									
<i>S. pyogenes</i> (19)	CMI ₅₀	0,06	0,5	0,01	≤0,008	2	0,01	0,03	0,03
	CMI ₉₀	0,1	0,5	0,1	≤0,008	4	0,01	0,03	0,5
	Intervalo	0,03-0,1	0,2-1	0,01-2	≤0,008	0,1-8	0,01	0,03	0,03-4
<i>S. pneumoniae</i> (46)	CMI ₅₀	0,1	1	0,2	0,1	2	0,1	1	0,2
	CMI ₉₀	0,1	1	4	2	42	1	4	2
	Intervalo	0,03-0,2	0,06-1	0,03-4	0,01-2	0,06-4	0,03-2	0,06-4	0,03-2
<i>S. aureus</i> (14)	CMI ₅₀	0,06	0,1	0,2	0,5	0,06	0,5	2	0,5
	CMI ₉₀	0,06	0,5	0,2	2	0,2	0,5	2	1
	Intervalo	0,03-0,2	0,1-0,5	0,2-16	0,03-4	0,03-0,1	0,1-1	1-2	0,5-1
<i>M. catarrhalis</i> (5)	CMI ₅₀	0,03	0,03	0,06	2	0,2	0,1	1	1
	CMI ₉₀	0,06	0,2	1	8	4	0,2	2	1
	Intervalo	0,03-0,06	0,03-0,2	0,06-1	0,2-8	0,03-4	0,03-0,2	0,06-2	0,06-1
<i>H. influenzae</i> (28)	CMI ₅₀	0,03	0,03	8	0,5	8	0,5	1	1
	CMI ₉₀	0,06	0,06	16	4	8	1	2	2
	Intervalo	≤0,008-0,1	≤0,008-0,1	4-16	0,1-4	0,06-8	0,1-1	0,1-4	0,2-2
Venezuela									
<i>S. pyogenes</i> (19)	CMI ₅₀	0,1	0,5	0,01	≤0,008	0,06	0,01	0,03	0,03
	CMI ₉₀	0,1	1	0,03	≤0,008	0,1	0,01	0,03	0,03
	Intervalo	0,06-0,1	0,2-1	0,01-0,03	≤0,008	0,06-0,1	0,01	0,03	0,03
<i>S. pneumoniae</i> (38)	CMI ₅₀	0,1	1	0,03	0,1	1	0,1	0,2	0,03
	CMI ₉₀	0,2	1	16	2	4	0,2	8	32
	Intervalo	0,06-0,2	0,5-2	0,01-16	0,01-2	0,2-8	0,06-0,2	0,03-8	0,03-32
<i>S. aureus</i> (30)	CMI ₅₀	0,06	0,2	0,2	4	0,06	0,5	2	0,5
	CMI ₉₀	0,2	0,5	16	8	0,06	1	2	32
	Intervalo	0,01-0,2	0,1-0,5	0,1-16	0,03-8	0,06	0,1-1	1-2	0,5-32
<i>M. catarrhalis</i> (22)	CMI ₅₀	0,06	0,03	0,06	8	0,2	0,1	2	0,03
	CMI ₉₀	0,06	0,5	0,1	8	0,5	0,2	4	0,03
	Intervalo	0,03-0,06	0,03-0,06	0,06-0,1	8	0,1-0,5	0,03-0,2	1-4	0,03
<i>H. influenzae</i> (35)	CMI ₅₀	0,03	0,03	8	0,5	0,06	0,5	1	1
	CMI ₉₀	0,06	0,1	8	1	4	0,5	2	2
	Intervalo	≤0,008-1	≤0,008-0,1	0,01-8	≤0,008-4	≤0,008-4	0,01-1	0,03-2	0,03-16

El análisis de los resultados del estudio para cada especie muestra que *S. pyogenes* se mantiene uniformemente sensible a los betalactámicos, con CMI₉₀ y límites altos del intervalo de sensibilidad muy por debajo de los puntos de corte tanto para penicilina como para amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima en la mayor parte de los casos.

Ha de tenerse en cuenta que el NCCLS (10) no define expresamente puntos de corte para cefuroxima, ya que asume que todo aislamiento sensible a la penicilina lo es también a un amplio número de betalactámicos, incluida esta cefalosporina. No obstante, tanto ajustándose a este criterio como usando los puntos de corte definidos para otras cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima), se puede afirmar la ausencia de resistencia también a cefuroxima.

Los dos macrólidos estudiados muestran cifras de resistencia bajas (7,3% tanto para azitromicina como para claritromicina). Estas cifras son inferiores a las observadas en estudios recientes en otras áreas, que alcanzan valores en torno al 12% en Europa Central y del Este (12) y hasta del 35% en España (13), aunque son similares a las observadas en estudios recientes llevados a cabo en Estados Unidos, que muestran porcentajes de resistencia del 6,2% (14). En cualquier caso, hay que considerar que se trata de una circunstancia con una notable variabilidad geográfica, ya que mientras en países como Brasil, Colombia, Costa Rica, Perú y Venezuela no se aíslan cepas resistentes a macrólidos, y en México, Argentina y Uruguay los porcentajes de resistencia son muy semejantes a la media del conjunto del

estudio (6,7% a 7,8%), en países como Chile y Guatemala el porcentaje de resistencia es muy superior, ya que oscila entre el 20,1% y el 33,5%.

Todas las cepas de *S. pyogenes* estudiadas se mostraron asimismo sensibles a las dos fluoroquinolonas estudiadas. La resistencia a las fluoroquinolonas, aunque se ha descrito, todavía es excepcional en esta especie, y en los diversos estudios de sensibilidad publicados las cifras de resistencia son siempre nulas o extremadamente bajas (13), pero algunos trabajos encuentran ya porcentajes de resistencia a ciprofloxacino del 3,5% (14). Moxifloxacin se mostró, por término medio, cuatro veces más activo que levofloxacin frente a *S. pyogenes*, y su CMI₉₀ fue la más baja (0,2 mg/l), junto con las de penicilina y cefuroxima. Esta actividad es similar a la referida por otros autores (13, 15).

Las mayores cifras de resistencia fueron para cotrimoxazol, con un 22,1% de cepas con CMI de trimetoprima por encima de 4 mg/l.

El estudio incluyó cepas de *S. pneumoniae* sensibles, intermedias y resistentes a la penicilina. En conjunto, el 53% de las cepas requerían CMI por encima de 0,1 mg/l, y de ellas un 36,7% entre 0,1 y 1 mg/l y el 16,3% superiores a 1 mg/l. No obstante, al realizar el diseño del estudio, por tratarse más de un estudio de sensibilidad *in vitro* que de un estudio epidemiológico, se consideró adecuado recomendar a todos los centros implicados que procuraran incluir tanto cepas sensibles como resistentes a la penicilina. En consecuencia, la selección de las cepas no es, a este respecto, estrictamente aleatoria, por lo cual los porcentajes de resistencia es muy probable que tengan algún sesgo, seguramente al alza. No obstante, en la mayoría de los países participantes, las cifras de resistencia a la penicilina no difieren demasiado de la media. En algunos casos, como Chile (72%) y Costa Rica (100%), los porcentajes de resistencia a la penicilina son más altos, pero el porcentaje de resistencia de alto grado es similar a la media en el caso de Chile e incluso muy inferior (0%) en Costa Rica. En ninguno de los dos países ello repercute en unas cifras mayores de resistencia a ninguno de los otros betalactámicos. En Guatemala, por el contrario, el porcentaje de resistencia a la penicilina (6,7%) es muy inferior a la media, aunque ha de tenerse en cuenta el bajo número de cepas (once) de este país incluidas.

Estudios recientes (16) con amplias series indican un porcentaje de resistencia en Iberoamérica del 11,7%, similar a los hallados en Europa (10,4%) y Estados Unidos (14%).

Del resto de los betalactámicos probados, la mejor actividad la presenta amoxicilina-ácido clavulánico, con alguna cepa resistente esporádica que, en conjunto, supusie-

ron el 1,1% de los aislamientos. Cefuroxima, sin embargo, muestra cifras de resistencia sensiblemente superiores (24,5%). Estas cifras son también semejantes a las observadas en estudios previos, en los cuales la resistencia del neumococo a amoxicilina-ácido clavulánico, en Iberoamérica, se sitúa en un 0,4%, mientras que en el conjunto de las áreas estudiadas, que incluyen Estados Unidos, Canadá, Iberoamérica, Europa y Asia, oscila entre el 0% y el 2,8% (16). La mayoría de los estudios disponibles corroboran también el mayor porcentaje de resistencia a cefuroxima. El estudio referido previamente (16) refleja unas cifras de resistencia que oscilan entre el 9,2% de Canadá y el 29,1% registrado en Asia, con una cifra para Iberoamérica del 15,8%, sensiblemente inferior a la observada en nuestro estudio. Otros estudios muestran unas cifras de resistencia similares en Estados Unidos, en torno al 25% (17). Los datos españoles más recientes ofrecen cifras incluso más altas, entre el 30% y el 34,1%, dependiendo fundamentalmente de que se trate de cepas no seleccionadas o cepas resistentes a la penicilina (13, 18).

Como en el caso de los betalactámicos, la resistencia a los macrólidos es similar a la observada en Europa y Estados Unidos (16), ya que se sitúa, tanto para claritromicina como para azitromicina, en torno al 20%. Al igual que respecto a cefuroxima, esta cifra es sensiblemente mayor que las encontradas en Iberoamérica en otros estudios, que reflejan una resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos del 8,5% al 10% (16, 19), aunque todavía es menor que la encontrada en España, que se sitúa en torno al 35% (13).

Como es habitual, la resistencia a los macrólidos mostró grandes diferencias geográficas, oscilando entre el 0% en Costa Rica y Guatemala y el 42% a 44% de México. Ésta es una circunstancia habitual en otros estudios. En América del Norte la diferencia entre Estados Unidos y Canadá no es tan amplia (9,6% en Canadá y 16% en Estados Unidos) (16), pero en un estudio europeo (20) que incluye cepas de 14 países oscila entre el 5,3% del Reino Unido y el 39,7% observado en Francia.

La resistencia a levofloxacin es muy baja, similar a la observada en Europa y Estados Unidos. Las cifras publicadas en estudios previos se sitúan, en casi todos los casos, por debajo del 1% en todas las áreas geográficas (16, 20), excepto en circunstancias muy restringidas desde el punto de vista geográfico, como recientemente en Hong Kong, con un 13,3% de resistencia a levofloxacin (21). En términos globales, moxifloxacin fue cuatro a ocho veces más activo que levofloxacin frente a las cepas de *S. pneumoniae* estudiadas. No obstante, la diferencia frente a las cepas más resistentes fue mayor, ya que las resistentes a levofloxacin (CMI 8 mg/l) fueron 16 veces más sensibles

a moxifloxacino (CMI 0,5 mg/l). Esta diferencia de actividad respecto a levofloxacino es también semejante a la registrada en otros estudios (7, 8, 11).

Cotrimoxazol fue de nuevo el antimicrobiano no betalactámico que mostró peor comportamiento, con cifras de resistencia de casi el 30%. Otros estudios también encuentran, en la práctica totalidad de los casos, cifras altas de resistencia, con porcentajes considerables en Iberoamérica, aunque se quedan algo por debajo de lo registrado en este estudio, en torno al 25% (16).

Como era previsible, *S. aureus* muestra muy altos índices de resistencia a la penicilina, tanto en conjunto (85,4%) como por países, aunque en algunas áreas se dan cifras inusitadamente bajas, como es el caso de Brasil (58,2%) y sobre todo Uruguay (40%). La resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico es relativamente alta (11,9%), sobre todo teniendo en cuenta que se trata de cepas sensibles a la metilicina, y mucho más alta que lo habitual en otros estudios (22), mientras que la resistencia a la cefuroxima se mantiene en cifras bastante inferiores (2,7%). No obstante, la altas cifras de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico derivan del porcentaje de resistencia, el 45,5%, registrado entre los aislamientos procedentes de Brasil, siendo esta resistencia mínima en el resto de los países.

La resistencia a los macrólidos se sitúa en torno al 35%. Esta cifra puede parecer baja en relación con las que se barajan habitualmente en *S. aureus*, pero hay que tener en cuenta que el estudio incluye sólo cepas sensibles a la metilicina, lo que supone un sesgo favorable, ya que la prevalencia de resistencia a los macrólidos, igual que a las fluoroquinolonas, es extremadamente alta entre las cepas resistentes a la metilicina. Un estudio multicéntrico reciente con cepas europeas, en el cual se estudian de forma diferenciada *S. aureus* sensibles y resistentes a la metilicina, encuentra unas cifras de resistencia a los macrólidos del 34% entre las sensibles a la metilicina, similares por tanto a las de este estudio, mientras que la resistencia en las cepas resistentes a la metilicina fue prácticamente total (97%) (23). La mayoría de los países se sitúa en cifras de resistencia no muy distantes a las citadas, aunque llama la atención la baja prevalencia de resistencia en algunas áreas, como Uruguay (10%) y sobre todo Chile, donde el 100% de las cepas fueron sensibles. Sin embargo, resulta muy arriesgado extrapolar estas cifras, ya que las muestras de ambos países eran muy poco numerosas (10 y 14 cepas, respectivamente).

Como demuestran numerosos estudios previos, *S. aureus* presenta un grado de sensibilidad intrínseca a las fluoroquinolonas inferior a *S. pneumoniae* o *S. pyogenes* (7-9). Tanto moxifloxacino como levofloxacino tienen CMI₅₀ y CMI₉₀ muy superiores a las requeridas por los estreptococ

cos estudiados. Las cifras de resistencia a levofloxacino son del 6,9%, relativamente altas para corresponder exclusivamente a cepas sensibles a la metilicina, cuyo índice de resistencia a las fluoroquinolonas es mucho menor que el de las cepas resistentes a la metilicina. Un estudio español que incluye cepas sensibles y resistentes a la metilicina halla unas cifras de resistencia a levofloxacino del 8% (24), correspondiendo casi todas las resistencias a cepas resistentes a la metilicina, mientras que entre las cepas sensibles la resistencia es inferior al 2%.

No obstante, hay que tener en cuenta que estas cifras son consecuencia directa de la alta prevalencia de resistencia a levofloxacino en Brasil, del 30,9%, porcentaje sorprendentemente alto para tratarse de cepas sensibles a la metilicina. De hecho, todas las cepas resistentes a levofloxacino en este estudio proceden de Brasil, no habiéndose detectado resistencia alguna en el resto de los países.

Moxifloxacino se muestra como la molécula más activa, con CMI₅₀ de 0,06 mg/l y CMI₉₀ de 2 mg/l, dos a cuatro veces menores que las de levofloxacino. Estas cifras son asimismo similares a las obtenidas en otros estudios, en los cuales moxifloxacino se muestra, en comparación con otras quinolonas disponibles en clínica, dos veces más activo que gatifloxacino y levofloxacino, y cuatro a ocho veces más activo que ofloxacino y ciprofloxacino (24, 25).

M. catarrhalis mostró una frecuencia de resistencia a la penicilina considerable (59,8%), aunque muy inferior a lo que es habitual en la mayoría de los estudios. Ha de tenerse en cuenta que casi todos los estudios reflejan porcentajes de producción de betalactamasas en *M. catarrhalis* por encima del 90% (26, 27). Estudios recientes con cepas iberoamericanas muestran una resistencia a la penicilina del 97,6%, muy superior a la observada en nuestro estudio y semejante a las de otras áreas (7, 16). Por el contrario, las cifras de resistencia a los demás antimicrobianos son muy bajas, situándose por debajo del 2% tanto frente al resto de los betalactámicos como para los macrólidos probados, mientras que cotrimoxazol mantiene cifras de resistencia en torno al 5%, equiparables a las de otros estudios (7, 8, 16).

De nuevo moxifloxacino, en este caso junto a levofloxacino, muestra la mayor actividad, con CMI₉₀ 10 a 20 veces más bajas que las de los macrólidos, y al menos cuatro veces más bajas que las de los betalactámicos estudiados, cifras también similares a las de otros estudios (7, 8).

Prácticamente todas las nuevas fluoroquinolonas mejoran en gran manera la actividad de moléculas previas frente a grampositivos, pero mantienen actividades similares o incluso ligeramente inferiores frente a gramnegativos. Moxifloxacino no pierde actividad de forma significativa frente a los gramnegativos probados en este estudio. Así, sus

CMI₅₀ y CMI₉₀ para *M. catarrhalis* son virtualmente idénticas a las de levofloxacin, e incluso tiene una mejor actividad frente a las cepas más resistentes, ya que el límite máximo de su intervalo de sensibilidad es 0,2 mg/l, y para levofloxacin es 1 mg/l.

Finalmente, *H. influenzae* requiere unas CMI₅₀ y CMI₉₀ de penicilina semejantes a las observadas en otros estudios que incluyen cepas de similar procedencia, aunque no se pueden comparar porcentajes de resistencia al no estar definidos por el NCCLS los puntos de corte para la penicilina. En estudios con CMI de penicilina semejantes, el porcentaje de resistencia a la ampicilina se sitúa en torno al 12,5%, similar al de Europa y muy inferior al de Estados Unidos y Canadá, y países europeos como España, que están en torno al 30% (16, 28). El porcentaje de resistencia a los demás betalactámicos estudiados es extremadamente bajo, también en concordancia con otros estudios (16, 26-28).

En *H. influenzae*, como en el caso de *S. aureus*, la mayor parte de la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico y a cefuroxima deriva de los aislamientos realizados en Brasil, donde se registran unas cifras de resistencia muy altas (30,4% de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico y 19,2% a cefuroxima), siendo muy inferiores en el resto de los países. De hecho, en seis de los diez países no se registra resistencia alguna a amoxicilina-ácido clavulánico, y en cinco a cefuroxima.

Como es habitual, la azitromicina se mostró más activa que la claritromicina frente a *H. influenzae*, con CMI₅₀ y CMI₉₀ cuatro a ocho veces menores. Ambas mostraron una resistencia $\leq 1\%$, que coincide con las de otros estudios que hallan cifras de resistencia a azitromicina no superiores al 0,5% en Europa, América y Asia, y que no sobrepasan el 2,1% para claritromicina (13, 24, 25).

Igual que en el caso anterior, moxifloxacin no mostró diferencias significativas de actividad respecto a levofloxacin, teniendo ambas fluoroquinolonas un excelente comportamiento, sin resistencia alguna e inhibiendo al 90% de las cepas a concentraciones 20 a 40 veces inferiores al punto de corte para levofloxacin. También moxifloxacin muestra la CMI₉₀ más baja, dos veces menor que la de levofloxacin y entre 32 y 256 veces inferior a las CMI₉₀ del resto de los antimicrobianos probados.

En conjunto, se puede concluir que las nuevas fluoroquinolonas son los antimicrobianos que, *in vitro*, mejor cubren al grupo de microorganismos estudiados en el ámbito iberoamericano. La penicilina sigue mostrándose muy activa frente a *S. pyogenes*, pero muestra cifras de resistencia muy considerables en el resto de las especies, con un 16% de resistencia de alto grado en neumococos. Amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima muestran un com-

portamiento general mucho más favorable. No obstante, el neumococo presenta un alto grado de resistencia a la cefuroxima, próximo al 25%, mientras los porcentajes de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico oscilan entre el 1,1% en *S. pneumoniae* y el 11,9% en *S. aureus*. Los macrólidos probados presentan un buen comportamiento frente a la mayoría de los microorganismos estudiados, con excepción de *S. pneumoniae*, en el cual las cifras de resistencia se sitúan en torno al 30%. Finalmente, cotrimoxazol muestra el peor comportamiento, con porcentajes de resistencia que superan el 15% en todas las especies probadas excepto *M. catarrhalis*.

Ciñéndonos a los puntos de corte de levofloxacin, al no estar definidos aún para moxifloxacin, solamente se detectaron resistencias en *S. aureus* y limitadas a las cepas aisladas en Brasil, lo cual parece, por tanto, una situación epidemiológica interna de dicho país, o incluso de los centros de que proceden los aislamientos, y no puede ser extrapolada al resto de los países. Dentro de esta ausencia casi general de resistencia, moxifloxacin muestra la mayor actividad intrínseca, con CMI₉₀ dos a cuatro veces más bajas que las de levofloxacin frente a grampositivos, y equiparables a las de levofloxacin frente a gramnegativos.

Correspondencia: Prof. J.A. García Rodríguez, Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Pº de San Vicente s/n, 37007 Salamanca, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett, J.G., Dowell, S.F., Mandell, L.A., File, T.M., Musher, D.M., Fine, M.J. *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-382.
2. Álvarez, F., Bouza, E., García-Rodríguez, J.A. y cols. *Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 87-96.
3. Frías, J., Gomis, M., Prieto, J. y cols. *Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11: 255-261.
4. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad*. Arch Esp Bronconeumol 2001; 37: 340-348.
5. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC*. Arch Esp Bronconeumol 2001; 37: 349-357.
6. Jones, R.N., Pfaller, M.A. *Bacterial resistance: A worldwide problem*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31: 379-388.
7. Koeth, L.M., Jacobs, M.R., Bajaksouzian, S., Zilles, A., Lin, G., Appelbaum, P.C. *Comparative in vitro activity of gemifloxacin to other fluoroquinolones and non-quinolone agents against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis*.

- rhalis in the United States in 1999-2000.* Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 33-37.
8. López, H., Vilches, V., Scarano, S. y cols. *Multicentre study of the in vitro evaluation of moxifloxacin and other quinolones against community acquired respiratory pathogens.* Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 379-382.
 9. Sheng, W.H., Wang, J.T., Chen, Y.C., Chang, S.C., Luh, K.T. *In vitro activity of moxifloxacin against common clinical bacterial isolates in Taiwan.* J Microbiol Immunol Infect 2001; 34: 178-184.
 10. NCCLS. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth ed.* NCCLS document M7-A5. NCCLS, Pennsylvania, USA, 2000.
 11. Pérez Trallero, E., García Rey, C., Martín Sánchez, A.M., Aguilar, L., García de Lomas, J., Ruiz, J. and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens (SAUCE Program). *Activities of six different quinolones against clinical respiratory isolates of Streptococcus pneumoniae with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2665-2667.
 12. Nagai, K., Appelbaum, P.C., Davies, T.A. y cols. *Susceptibility to telithromycin in 1,011 Streptococcus pyogenes isolates from 10 Central and Eastern European countries.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 546-549.
 13. Pérez Trallero, E., Fernández Mazarrasa, C., García Rey, C. y cols. *Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
 14. Critchley, I.A., Sahm, D.F., Thornsberry, C., Blosser Middleton, R.S., Jones, M.E., Karlowsky, J.A. *Antimicrobial susceptibilities of Streptococcus pyogenes isolated from respiratory and skin and soft tissue infections: United States LIBRA surveillance data from 1999.* Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 129-135.
 15. Amabile Cuevas, C.F., Hermida Escobedo, C., Vivar, R. *Comparative in vitro activity of moxifloxacin by E-test against Streptococcus pyogenes.* Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl. 1): S30-32.
 16. Hoban, D.J., Doern, G.V., Fluit, A.C., Rousset-Delvallez, M., Jones, R.N. *Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999.* Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl. 2): S81-S93.
 17. Karlowsky, J.A., Jones, M.E., Draghi, D.C., Critchley, I.A., Thornsberry, C., Sham, D.F. *In vitro susceptibility of recent clinical isolates of pneumococci to the investigational cephalosporins cefditoren.* Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 59-64.
 18. Calvo, A., Amores, R., Valero, E., Sevillano, D., Prieto, J. *Actividad de distintos antimicrobianos frente a Streptococcus pneumoniae resistentes a la penicilina.* Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 345-350.
 19. Pfaller, M.A., Jones, R.N., Doern, G.V., Sader, H.S., Kugler, K.C., Beach, M.L. *Survey of blood stream infections attributable to gram positive cocci: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.* Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33: 283-297.
 20. Schmitz, F.J., Perdikouli, M., Beeck, A., Verhoef, J., Fluit, A.C. *Molecular surveillance of macrolide, tetracycline and quinolone resistance mechanisms in 1191 clinical European Streptococcus pneumoniae isolates.* Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 433-436.
 21. Ho, P.L., Yung, R.W., Tsang, D.N. y cols. *Increasing resistance of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones: Results of a Hong Kong multicentre study in 2000.* J Antimicrob Chemother 2001; 48: 659-665.
 22. Bassetti, M., Dembry, L.M., Farrel, P.A., Callan, D.A., Andriole, V.T. *Comparative antimicrobial activity of gatifloxacin with ciprofloxacin and betalactams against gram positive bacteria.* Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 41: 143-148.
 23. Lina, G., Quaglia, A., Reverdi, M.E., Leclercq, R., Vandenesch, F., Etienne, J. *Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among staphylococci.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1062-1066.
 24. Muñoz Bellido, J.L., Alonso Manzanares, M.A., Yagüe Guirao, G. y cols. *In vitro activities of 13-fluoroquinolones against Staphylococcus aureus isolates with characterized mutations in gyrA, gyrB, grlA, and norA and against wild-type isolates.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 966-968.
 25. Schmitz, F.J., Jones, M.E., Hofmann, B. y cols. *Characterization of grlA, grlB, gyrA, and gyrB mutations in 116 unrelated isolates of Staphylococcus aureus and effects of mutations on ciprofloxacin MIC.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1249-1252.
 26. Thornsberry, C., Ogilvie, P., Kahn, J., Mauriz, Y. *Surveillance of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in the United States in 1996-1997 respiratory season.* Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29: 249-257.
 27. Ritcher, S.S., Brueggemann, A.B., Huyhn, H.K. *A 1997-98 national surveillance study: Moraxella catarrhalis and Haemophilus influenzae antimicrobial resistance in 34 United States institutions.* Int J Antimicrob Agents 1999; 13: 99-107.
 28. Felmingham, D., Gruneberg, R.N. *The Alexander Project 1996-97: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections.* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 191-203.