

Fracaso terapéutico de levofloxacino en dos casos de neumonía adquirida en la comunidad complicada con empiema causados por *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas

Ana Belén Carlavilla^a, Francisco López-Medrano^a, Fernando Chaves^b, Victoria Villena^c, José Echave-Sustaeta^c y José María Aguado^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. ^bServicio de Microbiología. ^cServicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

ANTECEDENTES. La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) por *Streptococcus pneumoniae* es una causa frecuente de mortalidad y morbilidad. Se describen 2 casos de NAC tratadas con levofloxacino que se complicaron. En ambos casos se aisló en líquido pleural *S. pneumoniae* resistente al antibiótico empleado. El primer caso correspondía a un varón de 51 años, no tratado previamente con quinolonas. Ingresó en el hospital por NAC tratada inicialmente con levofloxacino (500 mg/24 h i.v.). A los 4 días aparece un derrame pleural en el que se aísla *S. pneumoniae* resistente a levofloxacino (concentración inhibitoria mínima [CIM] > 32 µg/ml). El paciente evolucionó favorablemente mediante drenaje del derrame y tratamiento con antibiótico betalactámico. El segundo caso era un varón de 73 años con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ingresó por NAC tratada inicialmente con levofloxacino (500 mg/24 h i.v.). Fue remitido a nuestro hospital por presencia de derrame pleural en el que creció *S. pneumoniae* resistente a levofloxacino (CIM = 12 µg/ml) tras 10 días de tratamiento antibiótico. El paciente evolucionó de manera favorable mediante drenaje del derrame y tratamiento con antibiótico betalactámico.

CONCLUSIONES. Los pacientes con NAC en los que se inicia tratamiento antibiótico empírico deben vigilarse estrechamente desde el punto de vista clínico y radiológico, para la detección precoz de complicaciones por resistencia bacteriana al antibiótico empleado. En los pacientes con NAC que hayan recibido quinolonas en las semanas previas al desarrollo de la neumonía no es recomendable iniciar tratamiento empírico con estos antibióticos dado el riesgo de desarrollo de resistencias.

Palabras clave: Neumonía. *Streptococcus pneumoniae*. Levofloxacino. Resistencia antibiótica. Empiema.

Failure of levofloxacin therapy in two cases of community-acquired pneumonia caused by fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* and complicated with empyema

BACKGROUND. Community acquired pneumonia (CAP) due to *Streptococcus pneumoniae* is a frequent cause of morbidity and mortality. We communicate two cases of CAP with complications. In both cases levofloxacin-resistant *S. pneumoniae* was isolated in pleural effusion. Patient 1: A 51-year-old man who had not received previous treatment with quinolones was admitted to the hospital for CAP and initially treated with levofloxacin (500 mg/24h iv). Four days later pleural effusion developed and fluid culture isolated levofloxacin-resistant *S. pneumoniae* (MIC > 32 µg/ml). The outcome was favorable following chest tube placement and treatment with beta-lactam antibiotics. Patient 2: A 73-year-old man with a history of chronic obstructive pulmonary disease was admitted due to CAP and was initially treated with levofloxacin (500 mg/24 h iv). He was transferred to our hospital after 10 days of treatment with this antibiotic, following the development of pleural effusion with isolation of levofloxacin-resistant *S. pneumoniae* (MIC = 12 µg/ml). The patient was treated with chest tube placement and beta-lactam antibiotics with a favorable outcome.

CONCLUSIONS. Patients with CAP treated empirically must be closely followed, both clinically and radiologically, to facilitate early detection of complications due to bacterial resistance to the prescribed antibiotic. Patients with CAP who have received quinolones in the weeks before the development of pneumonia should not be treated empirically with these antibiotics because of the risk of resistance development.

Key words: Pneumonia. *Streptococcus pneumoniae*. Levofloxacin. Antibiotic resistance. Empyema.

Correspondencia: Dr. F. López-Medrano. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. Planta 6ª Edificio de Maternidad. 28041 Madrid. España. Correo electrónico: flmedrano@yahoo.es

Manuscrito recibido el 2-7-2004; aceptado el 15-11-2004.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. Constituye, en los países desarrollados, la primera causa de

muerte por enfermedad infecciosa. La incidencia de NAC en España es de 2-10 casos/1.000 habitantes/año en la población general y de 25-30 casos/1.000 habitantes/año entre los mayores de 70 años¹. *Streptococcus pneumoniae* es el agente causal más frecuente de la NAC, aislándose en el 10-45% de los pacientes en los que se consigue un diagnóstico etiológico¹.

En las últimas 2 décadas se han descrito de forma creciente cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y macrólidos. La resistencia a betalactámicos ha representado un problema terapéutico en la infección meningea, no así en la NAC, donde las cepas de neumococos resistentes responden bien al administrar estos antibióticos en dosis elevadas².

Las nuevas fluoroquinolonas poseen gran actividad frente al neumococo y otras bacterias causantes de infección respiratoria, así como una tasa muy baja de resistencias, por lo que se han convertido en uno de los grupos antibióticos de primera línea recomendados en el tratamiento empírico de la NAC, tanto en España³ como internacionalmente⁴.

El objetivo de este trabajo es describir 2 pacientes con NAC por *S. pneumoniae* en los que fracasó el tratamiento empírico con levofloxacin, aislándose en el líquido pleural un neumococo resistente a dicho antibiótico.

Observación clínica

Paciente 1

Varón de 51 años, fumador de 45 paquetes al año sin otros antecedentes de interés, que acudió al hospital en marzo de 2003 por un cuadro de 2 días de evolución consistente en fiebre, tos con expectoración herrumbrosa, disnea y dolor de características pleuríticas en el hemitórax izquierdo. No había recibido ningún tratamiento antibiótico en los meses previos ni se le habían encontrado aislados de *S. pneumoniae* con anterioridad. En la exploración física destacaba la presencia de una temperatura de 38,7 °C, frecuencia cardíaca de 100 lat./min, presión arterial de 130/75 mmHg, taquipnea a 40 resp./min y crepitantes en la base pulmonar izquierda a la auscultación. Las pruebas complementarias realizadas pusieron de manifiesto un infiltrado en el lóbulo inferior izquierdo en la radiografía de tórax, la presencia de 11.600 leucocitos/ μ l con neutrofilia e insuficiencia respiratoria: gasometría arterial basal (fracción inspiratoria de oxígeno [FiO₂], 0,21; pH, 7,51; presiones parciales de oxígeno [pO₂], 51 mmHg, y de dióxido de carbono [pCO₂], 37 mmHg). Se realizó una tinción de Gram del esputo que no mostró microorganismos y un cultivo de esputo en el que no crecieron microorganismos patógenos. La detección de antígeno de *Legionella* en orina fue negativa. El paciente ingresó con el diagnóstico de NAC grave (estadio III de la escala de Fine⁵) y se inició tratamiento con 500 mg/24 h de levofloxacin por vía intravenosa (i.v.). Tras la mejoría inicial, al cuarto día de ingreso la situación clínica del paciente empeoró con reaparición de la fiebre y aumento del dolor pleurítico y la disnea. Una radiografía de tórax realizada entonces puso de manifiesto un hidroneumotórax múltiple izquierdo, por lo que se realizó una toracocentesis en la que se obtuvo un líquido pleural con características de empiema (pH, 6,38; leucocitos 90.000/ μ l [20% polimorfonucleares, 80% mononucleares]; glucosa, 5 mg/dl; proteínas, 4,6 g/dl, y lactato deshidrogenasa [LDH] 208.000 U/l) en el que se aisló *S. pneumoniae* resistente a levofloxacin (concentración inhibitoria mínima [CIM] > 32 μ g/ml) y sensible a penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina y cotrimoxazol (tabla 1). Se suspendió la administración de levofloxacin y se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam 4,5-0,5 g/6 h i.v. y se procedió a la colocación de un tubo de drenaje endotorácico. A los 5 días se realizó un nuevo cultivo de líquido pleural, en el cual ya no creció *S. pneumoniae*. A los

TABLA 1. Estudio de sensibilidad de los antibióticos para las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en líquido pleural

Antibiótico	Paciente 1	Paciente 2
Penicilina*	0,004 (S)	0,016 (S)
Cefotaxima*	0,004 (S)	0,012 (S)
Levofloxacin*	> 32 (R)	12 (R)
Eritromicina**	(S)	(S)
Clindamicina**	(S)	(S)
Cotrimoxazol**	(S)	(S)

*Concentración inhibitoria mínima (μ g/ml).

**Estudio de sensibilidad mediante técnica de disco-placa.

S: sensible; R: resistente.

14 días el antibiótico fue sustituido por amoxicilina oral. El paciente requirió además tratamiento con fibrinolíticos intrapleurales. Como complicación desarrolló una infección de la herida de toracostomía por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina que precisó tratamiento con vancomicina. Tras 8 semanas de hospitalización, la neumonía y el empiema se resolvieron de modo satisfactorio y el paciente fue dado de alta.

La identificación de *S. pneumoniae* se realizó mediante la aglutinación con partículas de látex, la prueba de solubilidad en bilis y la prueba de sensibilidad a la optoquina. El estudio de sensibilidad se realizó mediante la prueba de E-test (AB Biodisk®, Solna, Suecia) para penicilina, cefotaxima y levofloxacin, mientras que se empleó el sistema de disco-placa para estudiar la sensibilidad a eritromicina, clindamicina y cotrimoxazol. Tanto para la identificación como para el estudio de sensibilidad se siguieron las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards⁶ (NCCLS) de Estados Unidos.

Paciente 2

Varón de 73 años con antecedentes personales de dudosa hipersensibilidad a penicilinas, bronquitis crónica y consumidor de 60 g/día de alcohol, que fue ingresado en otro centro hospitalario en junio de 2003 presentando disnea progresiva, tos productiva y febrícula (37,9 °C). No pudo determinarse con fiabilidad si había recibido tratamiento antibiótico en los meses previos. El paciente no había tenido aislados de *S. pneumoniae* previos. En la exploración física destacaba la existencia de hipotensión arterial (80/40 mmHg), una frecuencia cardíaca de 130 lat./min y crepitantes en la base pulmonar derecha a la auscultación. Presentaba leucocitosis de 14.000 cél./ μ l con neutrofilia, una gasometría arterial basal con pH de 7,48, pO₂ de 59 mmHg, pCO₂ de 41 mmHg y una radiografía de tórax con un infiltrado en el lóbulo inferior derecho y posible derrame pleural derecho. El paciente fue ingresado con el diagnóstico de NAC grave (estadio IV de la escala de Fine⁵). Se inició tratamiento con 500 mg/24 h de levofloxacin por vía intravenosa. Se realizó una tomografía computarizada (TC) torácica en la que se identificó un derrame pleural derecho, por lo que fue remitido a nuestro centro tras 10 días de tratamiento. Una radiografía de tórax realizada al ingreso en nuestro hospital confirmó la existencia de un derrame pleural derecho, por lo que se sustituyó el tratamiento antibiótico con levofloxacin por ceftriaxona 2 g/24 h y clindamicina 600 mg/6 h, ambos por vía intravenosa. Se realizó una toracocentesis en la que se obtuvo un líquido pleural con características de empiema (pH, 6,6; leucocitos 70.000/ μ l [polimorfonucleares, 35%; mononucleares, 65%], glucosa, 0,2 g/dl, proteínas, 2,0 g/l; LDH, 11.230 U/l) y en el que se cultivó *S. pneumoniae* resistente a levofloxacin (CIM = 12 μ g/ml) y sensible a penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina y cotrimoxazol (tabla 1). A su ingreso en nuestro centro se realizaron hemocultivos que fueron negativos y una detección de antígeno de *Legionella* en orina que fue negativa. El paciente mejoró clínicamente tras la colocación de repetidos tubos de drenaje torácico por recidiva del derrame pleural. A los 11 días del primero, un nuevo cultivo del líquido pleural fue estéril. Fue dado de alta a los 18 días. Se completó el tratamiento antibiótico ambulatoriamente con cefuroxima (500 mg/12 h) por vía oral durante 7 días más. La identificación de la bacteria y el estudio de sensibilidad a los antibióticos se realizaron según lo descrito en el paciente 1.

Discusión

Las quinolonas son antibióticos que actúan sobre la síntesis del ADN bacteriano. Sus dianas son las enzimas topoisomerasas que participan en el proceso de enrollamiento del ADN⁷. La resistencia de las bacterias a las quinolonas producen mutaciones de genes que codifican la ADN-girasa y/o la topoisomerasa⁸. Se ha postulado que la aparición de mutaciones en estos genes en cepas expuestas a una fluoroquinolona favorece la resistencia cruzada al resto de las mismas, especialmente si la primera exposición es a alguna de las menos potentes frente a *S. pneumoniae* como ciprofloxacino⁸. Además se ha asociado la resistencia a quinolonas con la de penicilinas y macrólidos^{9,10}.

La resistencia microbiológica a levofloxacin de *S. pneumoniae* se define por una CIM $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ y la sensibilidad por una CIM $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ⁶. Sin embargo, para varios autores este punto de corte subestima una alta proporción de cepas con CMI = $2 \mu\text{g/ml}$ (resistencia de bajo nivel), portadoras de una mutación de primer paso en el gen *ParC* que favorece la aparición de una segunda mutación y el consiguiente fracaso del tratamiento¹¹⁻¹³.

En los últimos años se ha documentado un aumento mundial de las cepas de neumococo resistentes *in vitro* a levofloxacin que se estima en torno al 3% y que se ha relacionado con el incremento de las prescripciones de este antibiótico^{9,14}. En España se han obtenido porcentajes de resistencia *in vitro* para fluoroquinolonas similares, que han pasado del 0,9% al inicio de los años noventa al 2,9% en un estudio publicado en 1999¹⁰ y hasta el 7,1% en otro publicado en el año 2001¹⁵. Un reciente estudio de resistencia a

levofloxacin *in vitro* no encontró en España ninguna resistencia en las 133 cepas de neumococo examinadas¹⁶.

El consumo de quinolonas se ha duplicado en nuestro país, hasta ocupar el segundo lugar de la Unión Europea en empleo de este grupo antibiótico¹⁷.

Según un estudio reciente¹³, la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* resistente a quinolonas en España presentan mutaciones dobles o triples en los genes *ParC*, *GyrA* y *ParE* por lo que presentan gran resistencia a ciprofloxacino y levofloxacin (CIM $> 32 \mu\text{g/ml}$). Estas cepas son mayoritariamente resistentes a otros antibióticos (penicilina y macrólidos) y pertenecen a clones de los serotipos 23F, 6B, 9V y 14, de distribución mundial.

Durante los últimos 5 años se han descrito algunos casos de fracaso clínico del levofloxacin en el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* resistente a dicho antibiótico^{12,18-24} (tabla 2). Previamente, en España tan sólo se ha comunicado un caso de fracaso clínico por resistencia a levofloxacin²¹.

En el paciente 1 el fracaso terapéutico se asoció a la aparición de empiema como complicación de la NAC. Esta complicación secundaria a la resistencia de la bacteria a levofloxacin sólo se ha descrito en dos ocasiones anteriores^{12,21}.

El estudio realizado por Ho et al²⁵ estableció como factores de riesgo independientes para la colonización o infección por *S. pneumoniae* resistente a levofloxacin la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el origen nosocomial de la bacteria, la residencia del paciente en una institución y, sobre todo, la exposición previa a fluoroquinolonas. Este estudio sugirió además que los pacientes ancianos con EPOC, en los que las nue-

TABLA 2. Casos previos publicados de fracaso clínico del levofloxacin en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad por *Streptococcus pneumoniae* resistente a dicho antibiótico

Referencia	Número de casos	Edad	Factor de riesgo	Exposición previa a quinolonas	CIM antes del tratamiento	CIM durante el tratamiento	Evolución
Davidson et al ¹² , 2002	4	64	No	No	1 (S)	8 (R)	NR
		37	No	No	4 (I)	16 (R)	NR
		66	EPOC + LLC	Sí	16 (R)	16 (R)	Empiema, shock séptico, muerte
Urban et al ¹⁸ , 2001	2	80	EPOC	Sí	NR	16 (R)	Mejóro con un macrórido
		50	EPOC	No	NR	> 32 (R)	Mejóro con cotrimoxazol
		84	EPOC	Sí	NR	> 32 (R)	Mejóro con clindamicina y ceftazidima
Ross et al ¹⁹ , 2002	1	79	No	No	NR	> 32 (R)	Shock séptico, meningitis, muerte
Anderson et al ²⁰ , 2003	4	NR	Agammaglob	Sí	1 (S)	16 (R)	Mejóro con ampicilina + azitromicina
		NR	Agammaglob	Sí	1 (S)	8 (R)	Mejóro con azitromicina + cefepima
		NR	LLC	Sí	1 (S)	16 (R)	Mejóro con levofloxacin 14 días
		NR	Agammaglob	Sí	1 (S)	16 (R)	Mejóro con amoxicilina-ácido clavulánico
Pérez-Trallero et al ²¹ , 2003	1	71	EPOC	No	2 (S)	16 (R)	Desarrollo de empiema. Mejóro con tratamiento con vancomicina durante 10 días
Kuehnert et al ²² , 1999	1	63	EPOC	No	NR	> 32 (R)	Mejóro con cambio terapéutico a ceftriaxona
Empey et al ²³ , 2001	1	53	No	No	NR	6 (R)	Mejóro posteriormente con cefalosporinas
Kays et al ²⁴ , 2002	1	50	EPOC	Sí	NR	> 32 (R)	Mejóro con ceftriaxona

CIM: concentración inhibitoria mínima en $\mu\text{g/ml}$ de levofloxacin para *Streptococcus pneumoniae*; NR: no realizada o no recogida; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LLC: leucemia linfática crónica; Agammaglob: Agammaglobulinemia de Bruton.

vas quinolonas suelen emplearse en el tratamiento de la NAC y la exacerbación de la EPOC, pueden constituir el reservorio más importante de neumococos resistentes a múltiples antibióticos. Uno de los pacientes descritos (paciente 1) no había sido tratado previamente con fluoroquinolonas y al inicio del tratamiento mejoró clínicamente por lo que la cepa causal podría tener una resistencia de bajo nivel a fluoroquinolonas y, bajo la influencia del tratamiento con levofloxacin, se podrían haber seleccionado mutantes de alta resistencia. El otro paciente (paciente 2) presentaba una EPOC que, como se ha expuesto, es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por *S. pneumoniae* resistente a levofloxacin y, aunque no se pudo demostrar si había recibido quinolonas previamente, es posible que así fuera dado que este grupo antibiótico se emplea con frecuencia en las agudizaciones de estos pacientes.

La resistencia de *S. pneumoniae* a quinolonas puede aparecer en una misma cepa sensible que coloniza durante años a un paciente que es sometido a múltiples ciclos de tratamiento antibiótico con quinolonas²⁶.

El microorganismo se aisló en nuestros pacientes a los 4 y 10 días de tratamiento, respectivamente, y no se dispuso de cultivos positivos previos al inicio de este, por lo que es factible que la resistencia se adquiriera durante el curso del tratamiento por aparición de cepas resistentes, aunque, por otro lado, no puede descartarse que las cepas causales ya fueran resistentes cuando el paciente se infectó. Ambos mecanismos de adquisición de resistencias son posibles como se ha descrito en los casos previos publicados de resistencia a levofloxacin de *S. pneumoniae* (tabla 2).

Algunos autores¹¹⁻¹³ recomiendan no tratar con las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin) a aquellos pacientes con *S. pneumoniae* resistente *in vitro* a ciprofloxacin, a pesar de que estas cepas, aplicando los criterios del NCCLS, puedan aparecer como sensibles a estos antibióticos.

Por ello, parece importante en la NAC realizar cultivos microbiológicos y estudiar la sensibilidad antibiótica, especialmente en aquellos pacientes que requieren ingreso hospitalario y ante un caso de evolución clínica desfavorable. Algunos autores han recomendado reducir el empleo de las nuevas fluoroquinolonas en la NAC para evitar el aumento de las cepas resistentes, especialmente en pacientes inmunodeprimidos que hayan recibido tratamiento en los 4 meses previos con estos antibióticos²⁰. Su uso se recomendaría en pacientes adultos con NAC alérgicos a betalactámicos, en aquellos afectados por un neumococo resistente a betalactámicos o en los pacientes en los que la evolución clínica con betalactámico y macrólido no sea favorable²⁷.

A nuestro juicio, es necesario realizar un seguimiento clínico y radiológico estrecho de los pacientes a los que se administra levofloxacin como tratamiento empírico de la NAC para la detección precoz de complicaciones por adquisición de resistencias al antibiótico empleado. Esto es todavía más importante en los casos de NAC grave en los que la necesidad de monitorización clínica cuidadosa y cobertura antibiótica amplia es mayor.

Bibliografía

- Almirall J, Bolívar I, Vidal A, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-63.
- Pallarés R, Capdevila O, Liñares J, Grau I, Onaga H, Tubau F, et al. The effect of cephalosporin resistance on mortality in adult patients with non-meningeal systemic pneumococcal infections. *Am J Med*. 2002;113:120-6.
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16:457-66.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1405-33.
- Fine M, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth informational supplement. NCCLS document M100-S14. Wayne: The Committee; 2004.
- Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on quinolones. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 1:S9-S15.
- Sanders CC. Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 1:S1-S8.
- Chen DK, McGeer A, Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *N Engl J Med*. 1999;341:233-9.
- Liñares J, De la Campa AG, Pallares R. Fluorquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 1999;341:1546-8.
- Lim S, Bast D, Mc Geer A, Azavedo J, Low DE. Antimicrobial susceptibility breakpoints and first-step *parC* mutations in *Streptococcus pneumoniae*: Redefining fluorquinolone resistance. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:833-7.
- Davidson R, Cavalcanti C, Brunton JL, Bast DJ, Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;346:747-50.
- De la Campa AG, Balsalobre L, Ardanuy C, Fenoll A, Pérez-Trallero E, Liñares J, et al. Fluorquinolone resistance in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1751-9.
- Daily P, Gelling L, Rothrock G, Reingold A, Vugia D, Barrett NL, et al. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones – United States, 1995-1999. *MMWR*. 2001;50:800-4.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3334-40.
- Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluorquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:944-52.
- Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357:1851-3.
- Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, et al. Fluorquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect Dis*. 2001;184:794-8.
- Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:65-7.
- Anderson KB, Tan JS, File TM, DiPersio JR, Willey BM, Low DE. Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:376-81.
- Pérez-Trallero E, Marimon JM, Iglesias L, Larruskain J. Fluorquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolates. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1159-62.
- Kuehnert MJ, Nolte FS, Perlino CA. Fluorquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Ann Intern Med*. 1999;131:312-3.
- Empey PE, Jennings HR, Thorton AC, Rapp RP, Evans ME. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2001;35:687-90.
- Kays MB, Smith DW, Wack ME, Denys GA. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluorquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacother*. 2002;22:395-9.
- Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, et al. Risk factor for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2001;32:701-7.
- De la Campa AG, Ferrándiz MJ, Tubau F, Pallarés R, Manresa F, Liñares J. Genetic characterization of fluorquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains isolated during ciprofloxacin therapy from a patient with bronchiectasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1419-22.
- Bello S, Torres A. Neumococo y resistencia a quinolonas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:97-100.