

Actividad de ertapenem y otros 19 antimicrobianos frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aislados del tracto respiratorio resistentes a betalactámicos

José Luis Gómez-Garcés, Juan Ignacio Alós, Almudena Alhambra y Carmen Hernáiz

Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles. Instituto Madrileño de la Salud. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. Ertapenem es un nuevo carbapenem de larga vida media con un amplio espectro de acción frente a bacterias grampositivas y gramnegativas. Aunque su indicación clínica, en principio, sea la infección abdominal polimicrobiana, otras utilizaciones posibles de este antimicrobiano no son descartables, en razón a este amplio espectro.

OBJETIVO. El objetivo de este estudio fue conocer la sensibilidad a ertapenem de cepas de patógenos fundamentalmente respiratorios, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y que presentaran resistencia a antibióticos betalactámicos.

MÉTODOS. El estudio comprende 105 cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina, 86 cepas de *S. pneumoniae* resistentes y 100 cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina aisladas de muestras clínicas respiratorias en 21 laboratorios de microbiología participantes. La determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos se llevó a cabo mediante dilución en agar.

RESULTADOS. Las cepas de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia a penicilina fueron muy sensibles a los carbapenemes, con concentración inhibitoria mínima (CIM_{90}) de 0,25 y 0,5 mg/l para imipenem y ertapenem, respectivamente. Entre los aislamientos resistentes a penicilina los valores de la CIM_{90} para imipenem y ertapenem fueron de 1 y 2 mg/l, respectivamente. Los carbapenemes fueron extraordinariamente activos frente al grupo de cepas de *H. influenzae*, particularmente ertapenem, que inhibió el 90% de la serie a una concentración de 0,12 mg/l.

CONCLUSIONES. Ertapenem constituye un potente agente frente a los patógenos bacterianos respiratorios más frecuentes, incluyendo aquellos con mecanismos de resistencia eficaces frente a otros compuestos. Son escasas las cepas que se consideran resistentes a este reciente carbapenem, comparable, cuando menos, a

imipenem, cefotaxima o las modernas fluorquinolonas. Estos resultados, junto a sus favorables condiciones farmacocinéticas, le convierte en una alternativa de considerable interés en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio.

Palabras clave: Ertapenem. *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae*. Resistencia a betalactámicos.

Activity of Ertapenem and 19 other antimicrobial agents against beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates

INTRODUCTION. Ertapenem is a new carbapenem with a long half-life that has a broad spectrum of action against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Although, clinically indicated for the treatment of the polymicrobial abdominal infection, other uses are possible, due to the broad spectrum of action of this antimicrobial agent.

OBJECTIVE. The purpose of this study was to examine the susceptibility to ertapenem of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* strains with resistance to beta-lactam antibiotics.

METHODS. The study comprised 105 *S. pneumoniae* strains with a reduced susceptibility to penicillin G, 86 *S. pneumoniae* strains resistant to penicillin, and 100 *H. influenzae* strains resistant to ampicillin isolated from clinical respiratory samples collected in the 21 participating microbiology laboratories. Susceptibility to antimicrobials was tested using an agar dilution method.

RESULTS. The *S. pneumoniae* strains with intermediate resistance to penicillin were highly susceptible to carbapenems, with MIC₉₀ of 0,25 and 0,5 mg/l for imipenem and ertapenem, respectively. Among the penicillin-resistant strains the MIC₉₀ values for imipenem and ertapenem were 1 and 2 mg/l respectively. Carbapenems were very active against the whole group of *H. influenzae* strains, particularly ertapenem, which inhibited 90% of the series at a concentration of 0,12 mg/l.

CONCLUSIONS. Ertapenem is a powerful agent against the most common respiratory bacterial pathogens, including

Correspondencia: Dr. J.L. Gómez-Garcés.
Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles.
Río Júcar, s/n. 28935 Móstoles. Madrid. España.
Correo electrónico: jlgarces@microb.net

Manuscrito recibido el 11-2-2004; aceptado el 25-8-2004.

those with resistance mechanisms effective against other compounds. Few strains can currently be considered resistant to this carbapenem, which is at least comparable to imipenem, cefotaxime or the modern fluorquinolones. Such performance, and its favorable pharmacokinetic characteristics, make ertapenem an interesting option for the treatment of respiratory tract infections.

Key words: Ertapenem. *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae*. Resistance to beta-lactams.

Introducción

Ertapenem es un nuevo carbapenem de larga vida media con un amplio espectro de acción frente a bacterias grampositivas y gramnegativas¹.

Su prolongada vida media, debida fundamentalmente a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, superior al 95%, permite su dosificación cada 24 h, ya que esta unión, además, no produce efectos deletéreos sobre su eficacia *in vivo*². Además, ertapenem tiene en su molécula un sustituyente 1-β-metil que hace que no requiera protección añadida frente a la dihidropéptidasa-1 renal³.

La amplia actividad de ertapenem frente a una gran variedad de microorganismos gramnegativos se basa en su alta estabilidad frente a las betalactamasas producidas por estos microorganismos, incluyendo betalactamasas de espectro extendido o cefalosporinas AmpC, incluso cuando se hiperproducen⁴.

En cuanto a los organismos grampositivos su unión a las PBP2 bacterianas se ve menos afectada que la que exhiben penicilinas y cefalosporinas cuando estas dianas microbianas cambian su estructura, manteniendo una buena actividad frente al resto de las cepas que no expresan este mecanismo de resistencia⁴.

Un alto número de cepas de los dos principales patógenos bacterianos del tracto respiratorio, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, han ido adquiriendo mecanismos de resistencia que limitan la utilidad de algunos antibióticos habitualmente considerados de primera línea⁵⁻⁷, haciendo necesaria la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento de las infecciones causadas por estos agentes, considerándose esta búsqueda como un capítulo de importancia en nuestros días^{8,9}.

El objetivo de este estudio fue conocer la sensibilidad a ertapenem y otros 19 antibióticos de 191 cepas de *S. pneumoniae* resistentes o intermedias a penicilina G y 100 cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina por producción de betalactamasas, aisladas a partir de 2000 del tracto respiratorio de pacientes procedentes de 21 centros sanitarios de toda España y establecer una evaluación comparativa crítica de los resultados obtenidos con ertapenem.

Métodos

Microorganismos

Se estudiaron 191 cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad reducida a penicilina G (concentración inhibitoria mínima [CIM] ≥ 0,12 mg/l) de las que 105 eran consideradas de sensibilidad intermedia (CIM: 0,12-1 mg/l) y 86 resistentes (CIM: 2-8 mg/l), así como 100 cepas de *H.*

influenzae resistentes a ampicilina por producción de betalactamasas. Todos los microorganismos procedían de muestras clínicas respiratorias de pacientes adultos y pediátricos, obtenidas a partir de 2000 en 21 laboratorios de microbiología de centros hospitalarios distribuidos geográficamente en 13 de las 17 comunidades autónomas de España. La identificación se realizó por criterios aceptados habitualmente, siendo confirmada por el laboratorio que centralizó el estudio. Las cepas permanecieron congeladas en leche descremada hasta el comienzo del mismo.

Antimicrobianos

Los antimicrobianos se obtuvieron a partir de estándares de referencia de potencia conocida suministrados por diferentes fabricantes.

En conjunto, los antimicrobianos probados fueron: penicilina G, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefaclor, cefuroxima, cefpodoxima, cefributeno, cefixima, cefotaxima, ertapenem, imipenem, eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina, tetraciclina, cloranfenicol, ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina.

Pruebas de sensibilidad

La sensibilidad a los antimicrobianos se realizó mediante dilución en agar. El medio de cultivo empleado fue agar Mueller-Hinton con 5% de sangre de carnero para *S. pneumoniae* y *Haemophilus* Test Medium (HTM) para *H. influenzae*. Para los dos microorganismos considerados, las placas se incubaron en atmósfera aerobia a 35 °C durante 24 h. La detección de la producción de betalactamasa en *Haemophilus* se llevó a cabo mediante la prueba de la cefalosporina cromogénica (Nitrocefén, Oxoid, England).

La interpretación de los resultados se estableció de acuerdo a los criterios publicados por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)¹⁰.

Se usaron como cepas de control *S. aureus* ATCC 29213, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49247 y *H. influenzae* ATCC 49766.

Resultados y discusión

En este estudio se han evaluado 16 antimicrobianos frente a un total de 105 cepas de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia (CIM: 0,12-1 mg/l) a penicilina y otras 86 cepas resistentes a dicho antimicrobiano (CIM ≥ 2 mg/l). Otras 100 cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasas fueron así mismo incluidas en el estudio, valorándose la actividad de 17 antimicrobianos frente a ellas.

Los porcentajes de resistencia, intervalos de CIM, CIM₅₀ y CIM₉₀, así como los puntos de corte utilizados se muestran en las tablas 1 a 3.

Las cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina por cambios estructurales en sus dianas bacterianas constituyeron en la década de 1980 un motivo de seria preocupación ante su extensión, y la posible limitación que supondría en la utilización de penicilina, considerada el agente de elección en la infección respiratoria neumocócica⁸. Estudios epidemiológicos posteriores a gran escala, demostraron la dispersión geográfica de estas cepas, junto a la adquisición de mayores grados de resistencia (CIM > 2 mg/l)⁷. Esta resistencia afectaba además a un buen número de otros betalactámicos, aunque se observaban notables variaciones entre ellos y se asociaba con frecuencia con otros mecanismos inactivantes de otros grupos de antimicrobianos como macrólidos, tetraciclinas o anfénicos. En España se han publicado porcentajes de resistencia que alcanzan el 40% para las

TABLA 1. Intervalo de CIM, CIM₅₀, CIM₉₀ (mg/l) y porcentaje de sensibilidad y resistencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a penicilina

Antibiótico	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S (%)	R (%)	PC
Penicilina G	0,12-1	0,5	1	0	0	≥ 2
Amoxicilina	≤ 0,03-1	0,25	1	100	0	≥ 8
Cefaclor	0,5-32	8	32	17,1	68,6	≥ 4
Cefuroxima	≤ 0,12-4	0,5	2	79,0	2,9	≥ 4
Cefixima	1-16	8	16	NA	NA	ND
Cefotaxima	≤ 0,03-0,5	0,12	0,5	100	0	≥ 2
Ertapenem	≤ 0,03-1	0,25	0,5	100	0	≥ 4
Imipenem	≤ 0,03-0,5	0,12	0,25	84,5	0	≥ 1
Azitromicina	≤ 0,12-> 16	≤ 0,12	> 16	49,5	50,5	≥ 2
Eritromicina	≤ 0,12-> 16	≤ 0,12	> 16	49,5	50,5	≥ 1
Clindamicina	≤ 0,12-> 16	≤ 0,12	> 16	58,1	41,9	≥ 1
Ciprofloxacino	0,25-2	0,5	1	NA	NA	ND
Levofloxacino	≤ 0,12-2	0,5	1	100	0	≥ 8
Moxifloxacino	0,06-0,25	0,12	0,25	100	0	≥ 4
Tetraciclina	≤ 1-> 8	≤ 1	> 8	46,7	53,3	≥ 8
Cloranfenicol	≤ 1-> 8	≤ 1	8	85,7	14,3	≥ 8

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibilidad; R: resistencia; PC: punto de corte de resistencia; NA: no aplicable; ND: no disponible.

cepas resistentes y hasta el 65% si se incluyen las intermedias⁷.

En nuestra serie, como era de esperar, se observa un incremento significativo en las CIM frente a todos los betalactámicos, directamente proporcional al presentado para penicilina. Así, mientras que en el grupo de cepas con sensibilidad intermedia los valores de CIM₉₀ de amoxicilina, cefaclor, cefuroxima, cefixima o cefotaxima eran de 1, 32, 2, 16 y 0,5 mg/l, respectivamente, entre las cepas resistentes esos mismos valores alcanzaban los 2, > 32, 8, > 16 y 1 mg/l, respectivamente. Además, mientras que 0,5 mg/l de cefotaxima inhibían la totalidad de las cepas con sensibilidad intermedia a penicilina, entre las resistentes era necesario llegar a 4 mg/l para conseguir el mismo objetivo y ninguna cepa de este último grupo se inhibía con concentraciones inferiores a 0,25 mg/l.

Con arreglo a estos valores, y teniendo en cuenta los puntos de corte establecidos por el NCCLS, el 68,6% de las cepas con resistencia intermedia a penicilina se considerarían resistentes a cefaclor y el 2,9% a cefuroxima, mientras que todas las cepas resistentes a penicilina lo serían también a cefaclor y el 87,2% de éstas serían resistentes a cefuroxima. Ninguna cepa intermedia se mostraba resistente a amoxicilina y cefotaxima (los betalactámicos más activos), pero dos de las cepas resistentes a penicilina (para las que las CIM fueron ≥ 8 mg/l y ≥ 2 mg/l, respectivamente), lo eran también frente a esos dos agentes.

En general, las cepas de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia a penicilina se mostraron muy sensibles frente a los carbapenemes, siendo las CIM₉₀ de imipenem y ertapenem de 0,25 y 0,5 mg/l, respectivamente.

El grado de sensibilidad a los carbapenemes entre las cepas resistentes a penicilina se ve afectado al igual que el resto de betalactámicos. Entre nuestros aislamientos las CIM₉₀ para imipenem y ertapenem fueron de 1 y 2 mg/l, respectivamente. Si consideramos mayor o igual a 1 mg/l

TABLA 2. Intervalo de CIM, CIM₅₀, CIM₉₀ (mg/l) y porcentaje de sensibilidad y resistencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina

Antibiótico	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S (%)	R (%)	PC
Penicilina G	2-8	2	4	0	100	≥ 2
Amoxicilina	0,5-8	2	2	91,9	2,3	≥ 8
Cefaclor	16-> 32	> 32	> 32	0	100	≥ 4
Cefuroxima	1- > 8	4	8	2,3	87,2	≥ 4
Cefixima	8- > 16	> 16	> 16	NA	NA	ND
Cefotaxima	0,25-4	1	1	93,0	2,3	≥ 2
Ertapenem	0,25-8	1	2	81,4	4,7	≥ 4
Imipenem	0,12-2	0,25	1	47,6	9,3	≥ 1
Azitromicina	≤ 0,12-> 16	0,5	> 16	51,2	48,8	≥ 2
Eritromicina	≤ 0,12-> 16	1	> 16	51,2	48,8	≥ 1
Clindamicina	≤ 0,12-> 16	≤ 0,12	> 16	55,8	44,2	≥ 1
Ciprofloxacino	0,25- > 8	1	1	NA	NA	ND
Levofloxacino	≤ 0,12-8	1	1	98,8	1,2	≥ 8
Moxifloxacino	0,06-4	0,12	0,25	98,8	1,2	≥ 4
Tetraciclina	≤ 1-> 8	8	> 8	46,5	53,5	≥ 8
Cloranfenicol	≤ 1-> 8	2	> 8	65,1	34,9	≥ 8

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibilidad; R: resistencia; PC: punto de corte de resistencia; NA: no aplicable; ND: no disponible.

TABLA 3. Intervalo de CIM, CIM₅₀, CIM₉₀ (mg/l) y porcentaje de sensibilidad y resistencia de cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de betalactamasa

Antibiótico	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	S (%)	R (%)	PC
Ampicilina	4- > 8	> 8	> 8	0	100	≥ 4
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 2/1-> 8/4	≤ 2/1	≤ 2/1	97	3	≥ 8/4
Cefaclor	≤ 0,5-> 32	8	32	69	15	≥ 32
Cefuroxima	≤ 0,5-8	1	4	92	0	≥ 16
Cefixima	≤ 0,03-0,25	0,06	0,12	100	0	ND
Ceftibuteno	≤ 0,12-1	0,25	0,5	100	0	ND
Cefpodoxima	≤ 0,12-1	≤ 0,12	0,25	100	0	ND
Ertapenem	≤ 0,015-0,5	0,03	0,12	100	0	ND
Imipenem	≤ 0,015-2	0,5	1	100	0	ND
Eritromicina	2-> 4	> 4	> 4	NA	NA	ND
Claritromicina	≤ 2-16	8	16	82	0	≥ 32
Azitromicina	≤ 0,5-4	2	4	100	0	ND
Ciprofloxacino	≤ 0,008-0,03	≤ 0,008	0,015	100	0	ND
Levofloxacino	≤ 0,015-0,06	0,03	0,03	100	0	ND
Moxifloxacino	≤ 0,015-0,12	0,03	0,06	100	0	ND
Tetraciclina	≤ 1-64	≤ 1	≤ 1	98	2	≥ 8
Cloranfenicol	≤ 0,5-4	≤ 0,5	1	99	1	≥ 8

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibilidad; R: resistencia; PC: punto de corte de resistencia; NA: no aplicable; ND: no disponible.

el punto de corte establecido por el NCCLS para categorizar como resistente una cepa de *S. pneumoniae* a imipenem, 8 aislamientos del total de nuestra serie (9,3%) se considerarían como tales, con CIM de 1 o 2 mg/l. En cuanto a ertapenem, al valorar como resistentes las cepas con 4 mg/l o más, tan sólo 4 cepas (4,7%), que necesitaban 4 u 8 mg/l para su inhibición, podrían considerarse resis-

tentes¹⁰. De esta forma, y aunque cuantitativamente, imipenem es en líneas generales una dilución más activa que ertapenem, otras consideraciones farmacológicas y datos clínicos añadidos permiten clasificar un mayor número de microorganismos como sensibles a ertapenem que a imipenem. Aun más, mientras que para imipenem más del 50% de las cepas se consideraron como de sensibilidad intermedia, con CIM de 0,25-0,5 mg/l, hasta el 98% de los neumococos del total de la serie serían sensibles a ertapenem, con CIM ≤ 1 mg/l para este antimicrobiano.

Por otro lado, la sensibilidad a ertapenem se mantuvo, independientemente de la resistencia a macrólidos, tetraciclina o cloranfenicol que pudieran presentar las cepas estudiadas. Estos dos últimos agentes presentaban una actividad limitada frente a nuestros aislamientos, sobre todo tetraciclina, frente a la que más de la mitad de los microorganismos (53%) eran resistentes y casi una cuarta parte de los mismos lo eran a cloranfenicol.

Por último, solamente una cepa fue resistente frente a las fluoroquinolonas estudiadas, cuyas CIM fueron de 4, 8 y más de 8 mg/l para moxifloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino, respectivamente.

Entre las 100 cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasa estudiadas, tres de ellas necesitaban igual o más de 8/4 mg/l de amoxicilina/ácido clavulánico para su inhibición, sugiriendo mecanismos de resistencia añadidos a la simple producción de la enzima o bien debidos a la hiperproducción de ésta. De las cinco cefalosporinas estudiadas, cefixima fue la más activa, seguida de cefpodoxima, ceftibuteno y cefuroxima, mostrándose las cuatro eficaces e inhibiendo al total de las cepas con concentraciones de 0,25, 1, 1 y 8 mg/l, respectivamente. Cefaclor, en cambio, se vio mucho más afectado por la producción de betalactamasa, con una CIM₉₀ de 32 mg/l, considerándose sensibles a este compuesto sólo el 69% de los aislamientos, resultando resistentes el 15% de ellos.

Los carbapenemes fueron agentes muy activos frente al conjunto de cepas de *H. influenzae*, especialmente ertapenem, para el que 0,12 mg/l inhibía el 90% de la serie. También imipenem, para el que ninguna cepa precisaba concentraciones superiores a 2 mg/l para su inhibición, fue eficaz frente al conjunto de microorganismos.

Como era de esperar, las fluoroquinolonas estudiadas constituyen potentes agentes frente a *H. influenzae* con CIM similares para todas ellas, siendo ciprofloxacino (CIM₉₀: 0,015 mg/l) la más activa seguida de levofloxacino (CIM₉₀: 0,03 mg/l) y moxifloxacino (CIM₉₀: 0,06 mg/l).

Las CIM de los macrólidos fueron altas, pero en ningún caso sobrepasaron los 16 mg/l. Entre ellos, azitromicina fue la molécula más activa, seguida de eritromicina y claritromicina.

Casi todas las cepas fueron sensibles a tetraciclina y cloranfenicol con CIM ≤ 1 mg/l de estos dos antimicrobianos. Tan sólo dos cepas presentaban alta resistencia a tetraciclina (CIM: 32 y 64 mg/l) y una de ellas, además, era también resistente a cloranfenicol (CIM: 4 mg/l).

En resumen, ertapenem constituye un potente agente frente a los patógenos bacterianos respiratorios más frecuentes, incluyendo aquellos que han ido incorporando mecanismos de resistencia eficaces frente a otros compuestos. Así, concentraciones de 1 mg/l inhibirían la mayoría de los 291 microorganismos de esta serie, y 4 mg/l a todos ellos, excepto a uno.

En esta serie han sido, por tanto, escasas las cepas consideradas resistentes a este carbapenem, que resulta, cuando menos, comparable a imipenem, cefotaxima o las modernas fluoroquinolonas, todos ellos conocidos agentes de alta eficacia frente a estos microorganismos; este hecho, unido a sus favorables condiciones farmacocinéticas, le convierte en una posible alternativa en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio.

Agradecimientos

Este estudio ha sido realizado con la aportación de aislados clínicos llevados a cabo por miembros del Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC) y ha contado con el patrocinio de Merck Research Lab., Rahway, N.J. USA.

Bibliografía

- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. *In vitro* activities of Ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1915-8.
- Gill CJ, Jackson JJ, Gerckens LS, Pelak BA, Thompson RK, Sundelof JG, et al. *In vivo* activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-826 (L-749,345). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1996-2001.
- Sundelof JG, Hajdu R, Gill CJ, Thompson R, Rosen H, Krupp H. Pharmacokinetics of L-749,345, a long-acting carbapenem antibiotic in primates. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1743-8.
- Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, et al. *In vitro* activities of Ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860-7.
- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch GA, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 1901-8.
- Aracil B, Gómez-Garcés JL, Alós JI, y el Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria en España. Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. *Enferm Microbiol Clin* 2003;21:131-6.
- Oteo J, Alós JI, Gómez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: a multicenter surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:215-8.
- Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* - an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
- Ho PL, Que TL, Chang DNC, Ng TK, Chow KC, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1310-3.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 6th ed. Approved standard. NCCLS publication M7-A6. 2003. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.