

Estado actual de la susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos causales más frecuentes de infecciones respiratorias comunitarias

Gustavo Barriga Angulo
Nina Fabiola Mercado González
Norma Alarcón Olivares
Carlos Arumir Escorza

Antimicrobial susceptibility of microorganism isolates from community respiratory tract infections

Fecha de aceptación: junio 2008

Resumen

Objetivo. Evaluar la actividad *in vitro* de doce antimicrobianos contra las bacterias más frecuentemente implicadas como agentes causales de infecciones de vías respiratorias comunitarias.

Material y métodos. Estudio prospectivo de 800 aislamientos consecutivos de *Streptococcus pneumoniae* (285), *Haemophilus influenzae* (220), *Streptococcus pyogenes* (177) y *Moraxella catarrhalis* (118) obtenidos del mismo número de pacientes con infecciones respiratorias agudas, de ambos sexos y de todas las edades utilizando la técnica de microdilución en placa para determinar los porcentajes de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90.

Resultados. El antimicrobiano con mayor actividad en lo referente a porcentajes de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 hacia todos los organismos estudiados fue el ceftibuten. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* mostraron elevados porcentajes de resistencia a otras cefalosporinas y a las fluoroquinolonas.

Conclusiones. De acuerdo con los resultados de este estudio, el ceftibuten constituye una buena alternativa terapéutica actual en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias en el paciente ambulatorio, a diferencia de otras cefalosporinas y fluoroquinolonas hacia las cuales los microorganismos estudiados han desarrollado una resistencia elevada.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Infecciones respiratorias comunitarias, Ceftibuten

Abstract

Objective. To evaluate *in vitro* activity of amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, cefalexin, cefdinir, cefixime, cefditoren, ceftibuten, cefuroxime, claritromycin and levofloxacin against 800 bacterial strains isolated from patients with acute respiratory infections.

Material and methods. Prospective study in 800 isolates of *Streptococcus pneumoniae* (285), *Haemophilus influenzae* (220), *Streptococcus pyogenes* (177), and *Moraxella catarrhalis* (118) from the same number of patients with acute respiratory infections, using a microdilution plate method to determine minimal inhibitory concentrations 50 and 90, and percents of sensitivity.

Results. 285 strains correspond to *S. pneumoniae*, 220 to *H. influenzae*, 177 to *S. pyogenes*, and 118 to *M. catarrhalis*, the most active of the twelve antimicrobials evaluated was ceftibuten, which shows the lowest MIC.

Conclusions. Ceftibuten is a good alternative therapeutic option in the treatment of community acute respiratory infections.

Key words: Antimicrobial resistance, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Community respiratory infections, Ceftibuten

Correspondencia:

Dr. Gustavo Barriga Angulo. Laboratorio Clínico

Dr. Pablo Mendoza Hernández. Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. Circuito Interior s/n y Seris. Colonia La Raza México, D. F. e-mail: Gustavo.barriga@imss.gob.mx

Introducción

A pesar de los notables avances logrados en salud pública en las últimas décadas en todo el mundo, las enfermedades infecciosas continúan representando un serio reto en términos de mortalidad y morbilidad. De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, la segunda causa de muerte a nivel mundial fueron las enfermedades infecciosas y parasitarias en el año 2003 (20.9%), tan solo sobrepasadas por la enfermedad isquémica cardíaca y cerebrovascular (22.3%). El surgimiento y el resurgimiento de agentes infecciosos han sido continuos desde finales de siglo pasado y los patógenos bacterianos han desarrollado resistencia a la mayoría de los agentes antimicrobianos en uso clínico.¹⁻³

Las infecciones agudas de las vías respiratorias constituyen la patología infecciosa más común de la humanidad y la primera causa de muerte en niños menores de cinco años; se estima que en los países en vías de desarrollo ocasionan hasta cuatro millones de muertes cada año.

La Organización Mundial de la Salud calcula que, en promedio, un niño en un área urbana tiene de cinco a ocho episodios de infección respiratoria aguda anualmente, con una duración promedio de siete a nueve días. La mayoría de ellos corresponden a infecciones de vías respiratorias superiores, las cuales, aunque de menor gravedad, son una importante causa de ausentismo laboral y escolar.⁴

En nuestro país, la mortalidad por infección respiratoria aguda ha mantenido una tendencia descendente en los últimos 20 años, sin embargo, permanece dentro de las tres primeras causas de mortalidad en la población menor de cinco años. En México ocurren 280 millones de infecciones respiratorias agudas al año, por lo que son el motivo más común de consulta médica, tanto en pacientes pediátricos como adultos.⁵⁻⁹

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis* son reconocidos como los agentes bacterianos causales más frecuentes de infecciones respiratorias. En las últimas décadas, se han reportado notables incrementos en su frecuencia, virulencia, potencial invasivo y resistencia a diferentes antimicrobianos anteriormente efectivos.¹⁰⁻¹³

Streptococcus pneumoniae y *Haemophilus influenzae* son parte de la flora normal del tracto nasofaríngeo y la principal causa de infecciones respiratorias bacterianas adquiridas en la comunidad, como la otitis media aguda, sinusitis, bronquitis y neumonía. *Streptococcus pyogenes*, además de ser el principal agente etiológico de la faringoamigdalitis aguda, se asocia a numerosos cuadros clínicos, entre los que destacan

por su frecuencia: otitis, sinusitis, fiebre reumática y glomerulonefritis. Aunque el microorganismo continúa siendo sensible a la penicilina, se observan numerosas fallas al tratamiento con este antibiótico y algunos de sus derivados. *Moraxella catarrhalis* ha sido objeto de numerosos cambios en su nomenclatura y clasificación taxonómica, así como en su función de comensal a patógeno. Actualmente se considera como el cuarto patógeno bacteriano más importante del tracto respiratorio humano.¹⁴⁻¹⁷

No existe hasta el momento un consenso acerca de la terapia antimicrobiana más eficaz para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas, ya que la mayoría de los estudios reportados en la literatura nacional e internacional consideran de manera global los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de los organismos aislados –tanto de las infecciones adquiridas en los hospitales como las de la comunidad– y de las infecciones severas, como de las moderadas o leves. Por otra parte, en muchos de los estudios publicados acerca del tema, la mayoría de los métodos de laboratorio utilizados para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de estos microorganismos es muy diversa, inadecuada o deficiente, lo cual origina en el clínico la idea falsa de elevada resistencia y el empleo de antimicrobianos de costo excesivo y alta toxicidad.¹⁸⁻²⁰

El objetivo de este estudio fue evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de los cuatro microorganismos ya mencionados, aislados tanto en pacientes pediátricos como adultos con infecciones respiratorias agudas adquiridas en la comunidad, con un método de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de gran sensibilidad y especificidad, y debidamente estandarizado, que no afectara la actividad *in vitro* de los doce antimicrobianos, seleccionados por ser los más prescritos en nuestro medio para este tipo de infecciones (amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalexina, cefdinir, cefixima, cefditoren, ceftibuten, cefuroxima, claritromicina, gemifloxacina, moxifloxacina y levofloxacina).

Material y métodos

Se estudiaron 800 aislamientos bacterianos obtenidos consecutivamente en un lapso de tres años, (de noviembre 2004 a noviembre 2007), del mismo número de pacientes de ambos sexos, tanto en adultos como pediátricos con manifestaciones clínicas de infección respiratoria aguda atendidos en la Consulta Externa del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

Todos los aislamientos obtenidos fueron caracterizados a nivel de género y especie siguiendo las técnicas recomendadas por la Sociedad Americana de Microbiología en lo referente a la obtención de muestras y caracterización microbiológica y analizados en su sensibilidad a doce diferentes antimicrobianos: amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalexina, cefdinir, cefixima, cefditoren, ceftibuten, cefuroxima, claritromicina, gemifloxacina, moxifloxacina y levofloxacina. Para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana, se llevaron a cabo los procedimientos recomendados por el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI) de Estados Unidos de América, utilizando la técnica de microdilución en placa (Microscan, Dade Behring de Sacramento, California, USA).²¹⁻²³

Los antimicrobianos fueron rehidratados e inoculados empleando el sistema RENOX a diferentes concentraciones con una turbidez equivalente a la del estándar de sulfato de bario de MacFarland al 0.5%. En el caso particular de *Streptococcus pneumoniae* y de *Streptococcus pyogenes* se utilizó una suspen-

sión estandarizada en caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes con sangre lisada de caballo al 3%; en el caso de *Haemophilus influenzae* se usó el medio de prueba de *Haemophilus*, y para *Moraxella catarrhalis*, el caldo Hinton-Mueller ajustado en cationes.

Las placas se incubaron a 35 °C por 16 a 24 horas y la concentración inhibitoria mínima se determinó considerando la más baja concentración del antimicrobiano que mostraba inhibición del crecimiento. Si se observaba crecimiento a todas las concentraciones, se registró como "mayor a" la máxima concentración. Cuando no ocurrió crecimiento en ninguna de las concentraciones, se registró como "menor o igual" a la concentración mínima. El control de calidad se llevó a cabo con cepas de la American Type Culture Collection con rangos conocidos de Concentración Inhibitoria Mínima: *Haemophilus influenzae*; ATCC 49247 y 49766, *Escherichia coli* ATCC 35218, y 25922, *Streptococcus pyogenes* ATCC 10389 y 42978, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 y *Moraxella catarrhalis* ATCC 48972.²⁴⁻²⁵

Cuadro I
Categorías de suceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas
50 y 90 mg/ml de 285 cepas de *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobiano	Sensible	Suceptibilidad intermedia	Resistente	CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
Amoxicilina	48.8	24.2	27.0	2	8
Amoxicilina-clavulanato	65.0	14.7	20.3	1	8
Cefalexina	67.1	14.0	18.9	4	32
Cefdinir	56.6	24.2	19.2	0.5	4
Cefixima	51.3	24.9	23.8	1	8
Cefditoren	63.8	22.1	14.1	1	4
Ceftibuten	97.9	0	2.1	0.12	1
Cefuroxima	62.9	22.4	14.7	1	4
Claritromicina	86.7	8	5.3	0.06	0.5
Gemifloxacina	78.2	15.4	6.4	0.06	0.25
Moxifloxacina	78.3	11.9	9.8	0.5	2
Levofloxacina	75.6	16.4	8.0	0.5	4

Cuadro II

Categorías de suceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 mg/ml de 220 cepas de *Haemophilus influenzae*

Antimicrobiano	Sensible	Suceptibilidad intermedia	Resistente	CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
Amoxicilina	42.2	29.5	28.1	1	8
Amoxicilina-clavulanato	69.7	11.3	19.0	1	8
Cefalexina	76.9	8.6	14.5	2	8
Cefdinir	73.8	11.8	14.4	0.5	4
Cefixima	80.5	6.8	12.7	0.5	4
Cefditoren	80.6	7.2	12.2	0.5	4
Ceftibuten	98.2	0	1.8	0.06	0.25
Cefuroxima	71.9	10.9	17.2	2	16
Claritromicina	84.5	5	10.5	0.5	8
Gemifloxacina	91.4	0	8.6	0.5	2
Moxifloxacina	89.1	0	10.9	0.5	4
Levofloxacina	87.8	0	12.2	0.25	4

Cuadro III

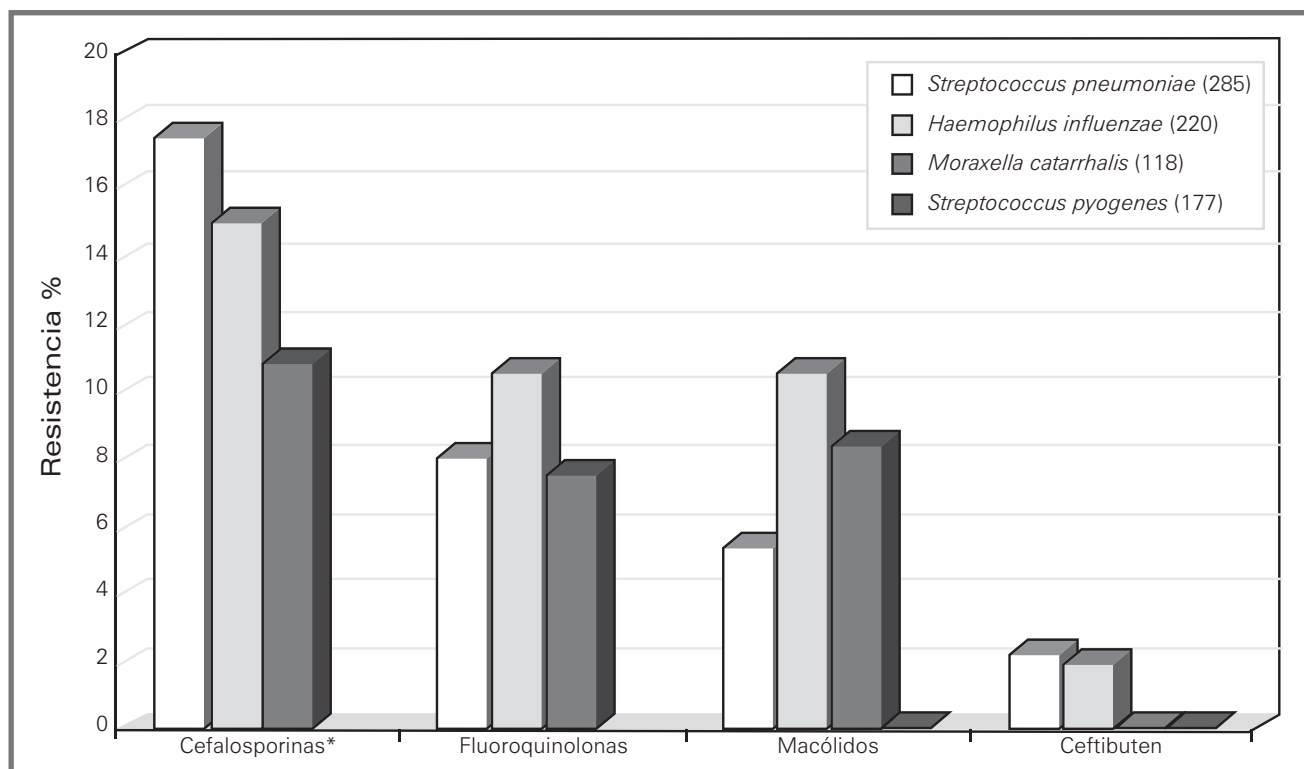
Categorías de suceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 mg/ml de 177 cepas de *Streptococcus pyogenes*

Antimicrobiano	Sensible	Suceptibilidad intermedia	Resistente	CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
Amoxicilina	100	0	0	2	4
Amoxicilina-clavulanato	100	0	0	1	4
Cefalexina	100	0	0	2	8
Cefdinir	100	0	0	0.5	1
Cefixima	100	0	0	0.5	2
Cefditoren	100	0	0	1	2
Ceftibuten	100	0	0	0.06	0.12
Cefuroxima	100	0	0	0.5	2
Claritromicina	100	0	0	0.06	0.5
Gemifloxacina	100	0	0	0.06	0.25
Moxifloxacina	100	0	0	0.5	2
Levofloxacina	100	0	0	1	4

Cuadro IV
Categorías de susceptibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 mg/ml de 220 cepas de *Haemophilus influenzae*

Antimicrobiano	Sensible	Susceptibilidad intermedia	Resistente	CIM 50 mg/ml	CIM 90 mg/ml
Amoxicilina	65.3	16.1	18.6	2	8
Amoxicilina-clavulanato	73.8	13.5	12.7	0.5	8
Cefalexina	78.1	11.8	10.1	2	16
Cefdinir	81.5	10.1	8.4	0.25	1
Cefixima	78.9	11.8	9.3	0.5	2
Cefditoren	78.9	11.0	10.1	0.5	2
Ceftibuten	100	0	0	0.06	0.25
Cefuroxima	76.4	15.2	8.4	0.5	4
Claritromicina	86.7	5.0	8.3	0.12	0.5
Gemifloxacina	93.3	0	6.7	0.12	0.5
Moxifloxacina	92.4	0	7.6	0.12	0.5
Levofloxacina	91.6	0	8.4	0.12	0.5

Figura 1
Porcentajes de resistencia de acuerdo con el grupo antimicrobiano



Resultados

La mayor parte de los aislamientos correspondió a *Streptococcus pneumoniae* (285), seguido de *Haemophilus influenzae* (220), *Streptococcus pyogenes* (177) y de *Moraxella catarrhalis* (118). Los diagnósticos clínicos de los aislamientos estudiados fueron: faringoamigdalitis: (207), otitis (192), sinusitis: (168), bronquitis: (134), laringitis (99). Las muestras clínicas de donde se aislaron los organismos estudiados fueron: expectoración: 233; secreción o aspirado ótico: 192; aspirado de senos paranasales: 168; exudado faríngeo: 124; exudado nasofaríngeo: 83. En los cuadros I a IV se muestran los porcentajes de susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia, así como las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90, y en la Figura 1, los porcentajes globales de resistencia de acuerdo con el grupo antimicrobiano.

El antimicrobiano con mayor actividad hacia los organismos estudiados en porcentajes de sensibilidad y concentraciones inhibitorias mínimas fue ceftibuten.

Comentarios

Las infecciones respiratorias agudas representan uno de los principales motivos de consulta en atención médica primaria en todo el mundo, especialmente durante la edad pediátrica. Aunque la mayoría de las infecciones respiratorias agudas son autolimitadas, los errores diagnósticos y terapéuticos representan un problema por el uso excesivo o inadecuado de antimicrobianos, lo cual ha favorecido la resistencia bacteriana. Por otra parte, las principales complicaciones de las infecciones respiratorias agudas no son identificadas ni tratadas oportunamente, lo que favorece la elevada mortalidad aun en regiones con acceso adecuado a los servicios de salud.²⁶⁻²⁷

En las tres últimas décadas, la resistencia antimicrobiana de los patógenos bacterianos ha aumentado y es más frecuente, por lo que su empleo se ha limitado y ha obligado a usar los de espectro de actividad más amplio y costosos. Por fortuna, este problema se refiere en su mayor parte a microorganismos aislados en hospitales. En el caso particular de las infecciones adquiridas en la comunidad, este fenómeno no parece ser de tanta trascendencia. Por desgracia, un número muy importante de los reportes publicados sobre este tema no hacen una clara diferenciación entre los organismos aislados en hospitales de los de la comunidad, y originan en el clínico la idea falsa de resistencia elevada y de la nece-

sidad del uso de antimicrobianos de espectro amplio en todos los casos. Asimismo, los métodos de laboratorio utilizados para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana frecuentemente no son realizados de manera adecuada, por lo que dan lugar a errores de interpretación y al consumo de antibióticos que deberían estar reservados para un uso exclusivo en hospitales.

Por lo anterior, en este trabajo se tuvo especial cuidado de incluir exclusivamente cepas de bacterianas obtenidas de pacientes ambulatorios y utilizar técnicas de laboratorio debidamente estandarizadas cuyas condiciones de realización no afectaran la actividad *in vitro* de los antimicrobianos evaluados. Se aplicaron criterios de interpretación bien definidos y controles de calidad estrictos con cepas de referencia que aseguraran sus resultados, en este caso, los del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) de Estados Unidos de América, cuyos criterios interpretativos y metodología son renovados cada año, y se utilizaron cepas de la American Type Culture Collection.

De los antimicrobianos evaluados, el que mostró mayor actividad antimicrobiana contra todos los organismos estudiados en los términos de concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 y porcentajes de susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia fue el ceftibuten, seguido de la claritromicina y de las fluoroquinolonas.

Streptococcus pneumoniae mostró porcentajes de resistencia altos, así como concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 muy elevadas. Se observó una situación similar en *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

En el caso particular de *Streptococcus pyogenes*, aunque no se observaron cepas resistentes a ninguno de los antimicrobianos evaluados, sí se encontraron concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 muy elevadas hacia todos los antimicrobianos, a excepción de Ceftibuten que mostró concentraciones inhibitorias 50 de 0.6 y 90 de 0.12 µg/ml.

Los resultados obtenidos en este estudio confirman los reportes previos en Estados Unidos de América, Sudamérica, Europa y la India, que muestran la elevada actividad antimicrobiana de ceftibuten en contra de organismos Gram positivos y Gram negativos, causales de infecciones respiratorias y urinarias.²⁸⁻³⁶

El ceftibuten es una cefalosporina oral de tercera generación que se absorbe rápida y completamente por el

tracto gastrointestinal. Su eficacia ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos en pacientes pediátricos y adultos con infecciones de vías respiratorias. El ceftibuten alcanza concentraciones elevadas en tejidos y secreciones respiratorias y tiene una estabilidad excepcional frente a beta lactamasas mediadas cromosómicamente como la K1 y la P99, y a las mediadas por plásmidos, como la CARB-2, OXA-1 y TEM-1 que hidrolizan a las cefalosporinas de tercera generación.

La resistencia encontrada hacia las fluoroquinolonas de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* ha sido previamente reportada en numerosos países, como Canadá, España, Japón, Estados Unidos de América, China, entre otros, hecho que se ha tratado de explicar por resistencias cruzadas de grupo hacia la ciprofloxacina y al aumento en la prescripción de fluoroquinolonas. En EE, UU, la prescripción de fluoroquinolonas entre 1995 y 2002 aumentó de 10 a 24% de todos los antibióticos prescritos, y el de la ciprofloxacina en particular de 7.15 millones de prescrip-

ciones en 1990 a 12.9 millones en 1998. En Canadá, la prescripción de fluoroquinolonas se elevó 68 veces en un lapso de 4 años.³⁷⁻³⁹ En Hong Kong, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* hacia la levofloxacina se incrementó de 0.5% en 1993 a 13.3% en el año 2000.⁴⁰⁻⁴³

Conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio de susceptibilidad *in vitro* de los cuatro microorganismos causales más frecuentes de infecciones respiratorias comunitarias en nuestro medio, el ceftibuten resultó ser el antimicrobiano con la mayor actividad, lo que confirma los resultados previos de estudios similares realizados en otros países,³⁸⁻³⁹ de la misma manera en que se demuestra la elevada resistencia de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* hacia otras cefalosporinas y fluoroquinolonas.

Referencias

1. Barriga AG. "La globalización de las enfermedades infecciosas". *Rev. Med. IMSS* 2003; 41 (5): 369-371
2. Spellberg R, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher WH, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr. "The Epidemic of Antibiotic Resistant Infections: a call to action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America". *Clinic Infect Dis*. 2008; 46: 1791-1794
3. Jacobs M. "Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children". *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: suplemento (8) S109-S119
4. Leowski J. "Mortality from acute respiratory infections in children under five year of age: global estimates". *World Health Stat Q* 1986; 39: 138-144
5. Valdespino JL, García MA. "Consideraciones clínico-epidemiológicas de las infecciones respiratorias agudas y crónicas", en: García ML, Giono S, Pacheco CR, Escobar A, Valdespino JL, ed. *Infecciones respiratorias agudas y crónicas*. México, D. F., INDRE, SSA 1994: 107-125
6. Martínez MC, Muciño O, Peniche A, Ramírez ME, Gutiérrez G. "Infecciones respiratorias agudas en comunidades rurales mexicanas". *Achiv. Med*. 1989; 20: 255-262
7. World Health Organization. *Bases técnicas para las recomendaciones de la OPS/OMS sobre el tratamiento de la neumonía en niños en el primer nivel de atención*. Ginebra Suiza; Organización Mundial de la Salud: 1992 WHO/ARI/91.20/OPS/HCP/HCT/ARI/92.1
8. Leaños M.B, Miranda N.M.G, Solórzano J.F, Ortiz O.L, Guiscafne G.H. "Prevalencia de colonización por *Moraxella catarrhalis* en portadores asintomáticos menores de seis años". *Sal. Pú. Méx*. 2001; 43 (1): 27-31
9. Vaca MMA, Sierra VMP, Bernal ADA. "Panorama epide-

- miológico de las infecciones respiratorias agudas en niños menores de cinco años de los Estados Unidos Mexicanos. Comparación con cinco países del Continente Americano". *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex*. 1999; 12 (2): 120-128
10. Fernández-Roblas R, Esteban J, Gradea I y cols. "Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in the southern European countries". *Int Jour Antimicrob Agen* 2004; 23 (3): 295-298
11. Goosesens H. "Surveillance of Resistance Among Major Pathogens Causing Respiratory Tract Infections in the United States". *Infect Dis Clin Pract* 2006; 14: 52-55
12. Lipsitch M. "How Do Antimicrobial Agents Lead to Resistance in Pathogens Causing Acute Respiratory Tract Infections?" *Infectious Diseases in Clin Pract* 2006; 14 (4): S6-S10
13. Doern CV, Jones RN, Pfaller MF, Kugler K. "Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from Patients with community-acquired Respiratory Tract Infections: Antimicrobial Susceptibility Patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997)". *Antim Ag Chem* 1999; 43 (2): 385-389
14. Tristram S, Jacobson M, Appelbaun P. "Antimicrobial Agents Resistance in Haemophilus influenza". *Clin Microb Rev* 2007; 20 (2): 368-289
15. Verdium CM, Hol C, Fleer A, Van Dijk H, Belkum A. "Moraxella catarrhalis: from emerging to established pathogen". *Clin Microb Rev*. 2002; 15 (1): 125-144
16. Aracil B, Gómez-Garcés JL, Ales JL. "Sensibilidad de Haemophilus influenzae aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral". *Enferm Infecc y Micro-*

biol Clin 2003; (21): 131-136

17. Reyes H, Guiscafre H, Muñoz O, Pérez-Cuevas R, Martínez H, Gutiérrez G. "Antibiotic noncompliance and waste in upper respiratory infections and acute diarrhea". *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (11): 1297-1304

18. Reyes H, Muñoz O, Pérez-Cuevas R, Tome P, Libreros V, Gutiérrez G. "Patrones de prescripción terapéutica en infección respiratoria aguda y diarrea aguda en instituciones de salud (IMSS-SSA) V. Cumplimiento Terapéutico y desperdicio de medicamentos". *Gac. Méd. Mex.* 1992; 128: 543-548

19. Pérez-Cuevas R, Muñoz O, Guiscafre H, Reyes H, Tomé P, Gutiérrez G. "Patrones de prescripción terapéutica en infecciones respiratoria aguda y diarrea aguda en dos instituciones de salud (IMSS-SSA) IV. Características de la prescripción médica". *Gac. Méd. Mex.* 1992; 128 (5): 531-541

20. Turnidge J, Paterson DL. "Setting and Revising Antibacterial Susceptibility Breakpoints". *Clin Microb Rev* 2007; 20 (3): 391-408

21. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement (M100-S17) and Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria (M11-A7)*. 2007

22. Isenberg HP. *Clinical Microbiology Procedures Handbook 2004*. 2nd Edition ASM Press. Washington, DC

23. Lynne S. García. *Update of the Clinical Microbiology Precedence Handbook 2007*. 2nd Edition ASM Press. Washington, DC

24. Murray PP, Barron EJ, Jorgensen JH, Landry MC, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology* 2007. 9th Edition. ASM Press. Washington, DC

25. Delpiano L, Kabalan PB, Diaz C. V, Pinto AJ. "Características y costos directos de infecciones respiratorias agudas en niños de guarderías infantiles". *Rer. Chil. Infect.* 2006; 23 (2): 128-133

26. Weber TJ. "Appropriate use of Antimicrobial Drugs: A Better Prescription is needed". *JAMA* 2005; 294 (18): 2354-2356

27. Bauerfeind A. "Comparative antimicrobial spectrum and activity of Ceftibuten against clinical isolates from West Germany". *Diagn Microbiol and Infect Dis.* 1991; 14 (1): 63-74

28. Doern GV. "In vitro activity of ceftibuten against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*". *Diagn Microbiol and Infect Dis.* 1991; 14 (1): 75-7

29. Fernández P, San Marín L. "Neumonía adquirida en la comunidad: Terapia secuencial de cefalosporinas intravenosa a cefalosporina oral". *Rev. Med. Chile* 2000; 128 (3): 2-7

30. Guay DR. "Ceftibuten: a new expanded-spectrum oral

cephalosporin". *Ann Pharmacother* 1997; 31 (9): 1022-1033

31. Jones RN, Barry AL. "Ceftibuten (7432-S, SCH 39720): Comparative antimicrobial activity against 4735 clinical isolates, beta lactamase stability and broth microdilution quality control guidelines". *European Jour. Clin Microb Infect. Dis.* 1988; 7 (6): 802-807

32. Jones RN. "Ceftibuten: a review of antimicrobial activity spectrum and other microbiologic features". *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (7): Supl. S77-S83

33. Bhatnagan S., Chandra J. "Ceftibuten". *Indian Pediatrics* 1999; 36: 901-904.

34. Verbist L, Jacobs J, Hens K. "Comparative antimicrobial activity of ceftibuten against multiple-resistant microorganisms from Belgium". *Diagn Microbiol and Infect Dis.* 1991; 1: 53-61

35. Maioli E, Marchese A, Roveta S, Cagnacci S, Cavallini F, Cassanolfi C, Guaico L, Debbia EA. "In vitro activity of ceftibuten at sub-inhibitory concentrations in comparison with other antibiotics against respiratory and urinary tract pathogens". *J Chemother* 2007; 19 (2): 152-160

36. Schito GC, Nicoletti G. "Susceptibility of respiratory and urinary tract pathogens to ceftibuten and other comparative drugs results of an Italian multicenter survey. The Italian Ceftibuten Study Group". *J Chemother* 1994; 6 (2): 92-98

37. Wise R, Andrews JH, Ashby JP, Thornber P. "Ceftibuten in vitro activity against respiratory pathogens, beta-lactamase stability and mechanism of action". *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (2): 209-213

38. Krump P. "The penetration of ceftibuten into the respiratory tract". *Chest* 1999; 116: 369-373

39. Scaglione F. "Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics: comparison between cefixima and azithromycin". *BJCP* 1999; 47: 267-271

40. Aydemir J. "In vitro activity of fluoroquinolones against common respiratory pathogens". *West Indian med. J* 2006; 55 (1): 9-12

41. Ho PL, Yung RW, Tsang DN, Que TL, Ho M, Sato WH, Ng TK, Yam WC, Ng WW. "Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones, results of Hong Kong multicenter study in 2000". *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 659-665

42. Chen DK, McGear, de Azebedo JC, Low DE. "Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network". *N Engl J Med* 1999; 341: 233-239

43. Hutchinsen J. "Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia". *N Engl J Med* 2002; 347(1): 66-67