

Gatifloxacin (nueva fluoroquinolona) *versus* otros antimicrobianos, frente a diversos patógenos de vías respiratorias

Palabras clave: Gatifloxacin, actividad antimicrobiana, enfermedades respiratorias.

Key words: Gatifloxacin, antimicrobial activity, diseases respiratory.

Recibido: 7/II/2000
Aceptado: 2/III/2000

Silvia Giono-Cerezo,* Patricia García-Zaldívar,* Alejandro Tapia-Nava,* Miguel Ángel Peredo-López Velarde**

* Departamento de Microbiología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional.

** Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica.

Correspondencia:

Silvia Giono Cerezo.

Laboratorio de Bacteriología Médica, Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Prolongación Plan de San Luis y Carpio s/n, Col. Santo Tomás, Deleg. Miguel Hidalgo, 11340 México, D.F.

E-mail: sgiono@yahoo.com.mx

100

Resumen

Antecedentes: En México se ha señalado un incremento de resistencia bacteriana de patógenos respiratorios a diversos antimicrobianos. La gatifloxacin es un novedoso agente antimicrobiano sintético; su fórmula 8-methoxy fluoroquinolona ha demostrado tener buena actividad, tanto *in vivo* como *in vitro*, contra patógenos que causan infecciones de vías respiratorias. **Material y métodos:** De agosto de 1999 a enero de 2000, en la ciudad de México se colectaron 36 cepas de *Haemophilus influenzae*, 32 de *Streptococcus pneumoniae*, 27 de *Moraxella catarrhalis*, 55 de *Streptococcus pyogenes* y 61 de *Staphylococcus aureus*; aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados con infecciones diversas del tracto res-

Summary

Introduction: Increasing resistance of respiratory pathogens to several antimicrobials has been reported in Mexico. Gatifloxacin (GAT) is a new 8-methoxy fluoroquinolone with an excellent activity the same *in vivo* as *in vitro* against prevalent respiratory pathogens. **Material and methods:** To assess GAT activity, 211 respiratory pathogens strains were tested by disk diffusion according to NCCLS for a total of: 36 *Haemophilus influenzae*, 32 *Streptococcus pneumoniae*, 27 *Moraxella catarrhalis*, 55 *Streptococcus pyogenes* and 61 *Staphylococcus aureus* strains, isolated from ambulatory and hospitalized patients with respiratory tract infections from August 1999

piratorio. Frente a las 211 cepas, se evaluó la susceptibilidad de gatifloxacin versus 12 antimicrobianos diferentes; para ello, se utilizó el método de Kirby-Bauer conforme las recomendaciones que formula el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos de América del Norte.

Resultados: La gatifloxacin mostró excelente actividad antimicrobiana: 97 a 100 % susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococcus aureus*, los cuales tienen 22 a 98 % de resistencia a ampicilina. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos confirman que la gatifloxacin tuvo una elevada susceptibilidad frente a los principales patógenos de vías respiratorias, comparada con otros antimicrobianos comunes. Se recomienda realizar periódicamente un estricto monitoreo local de los perfiles de sensibilidad para mejorar la elección de la terapéutica antimicrobiana.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas y crónicas representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Constituyen un grupo heterogéneo y complejo de enfermedades causadas por un gran número de agentes etiológicos, cuya diversidad complica el diagnóstico.¹

La quimioterapia bacteriana ha desempeñado un papel muy importante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas humanas. Desde el descubrimiento de la penicilina en la década de los veinte se han desarrollado o sintetizado cientos de antibióticos, docenas de ellos disponibles para su uso clínico, lo cual ha permitido reducir la morbimortalidad ocasionada por cepas invasivas de los patógenos más comunes.²

Los últimos años se han caracterizado por el alarmante incremento mundial en la resistencia a los antibióticos y en la frecuencia de enfermedades infecciosas serias. En términos monetarios y de morbimortalidad, dicha crisis está asociada con enormes costos.³

En 1990, Weinberg y colaboradores estudiaron los perfiles de susceptibilidad de *Haemophilus influenzae*, aislado de niños procedentes de 11 paí-

ses en desarrollo: Argentina, Guatemala, Pakistán, Nueva Guinea, Filipinas, Uruguay, entre otros; México no fue incluido. Los antibióticos analizados fueron esencialmente ampicilina, amoxicilina/clavulanato, cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina y trimetoprim/sulfametoxazol. Se observó que los patrones de resistencia eran mínimos y la susceptibilidad se acercaba a 100 %, tanto en cepas invasivas como no invasivas; el rango de concentración mínima inhibitoria (CMI) para los 11 países fue de 0.06 a 0.5 mg/mL, valor dentro de los límites de susceptibilidad; en sólo 6 % de las cepas hubo resistencia, a pesar de que en la mayoría de estos países la venta de antibióticos es libre.⁴

Results: Gatifloxacin presented an excellent antimicrobial activity from range of 97-100 % of susceptibility against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus*. These pathogens presented a high resistance to ampicillin (22 to 98 %). **Conclusions:** The results obtained confirm that Gatifloxacin has a high susceptibility against main respiratory

vias pathogens compared with other antimicrobials of common use. It is recommended to periodically realize an strict local monitoring on the susceptibility profiles, in order to practice a better selection for the antimicrobial therapeutic.

Durante los últimos años, en México se ha observado un preocupante incremento de resistencia bacteriana a diversos antimicrobianos por parte de agentes patógenos que afectan las vías respiratorias, debido al uso no controlado de los antibióticos comunes. Aunado a esto, los estudios epidemiológicos en nuestro país son esporádicos y se carece de programas nacionales de vigilancia que reflejen la realidad de este fenómeno en distintos puntos geográficos del territorio nacional.^{5,6} El creciente número de patógenos resistentes a los antibióticos de uso común ha dificultado la selección del tratamiento de primera elección.⁷

En 1996, Sifuentes-Osornio y colaboradores iniciaron recolección de datos acerca de la resistencia bacteriana en seis centros hospitalarios de México; para ello, estudiaron 8371 muestras de pacientes hospitalarios y 8750 de ambulatorios. Encontraron que *Streptococcus pneumoniae* tuvo resistencia a ciprofloxacina superior a 10 %, y menor de 10 % a penicilina; *Haemophilus influenzae* tuvo 30 % de cepas productoras de betalactamasas; *Staphylococcus aureus* mostró 15 % de resistencia a oxacilina en aislados hospitalarios, y menor de 10 % en aislados comunitarios.⁸

La terapia de las infecciones de vías respiratorias bajas constituye un problema serio debido a la emergencia de fenómenos de resistencia; no obstante, la introducción de una fluoroquinolona ha aportado una nueva alternativa de tratamiento, sobre todo para la población adulta.⁹ El trabajo de Ball y Tillotson (1995) señala que la susceptibilidad a ciprofloxacina frente a *Streptococcus pneumoniae* fue de 86.1 %; a *H. influenzae*, 96.2 %; y a *Moraxella catarrhalis*, 94.6 %.¹⁰

En el mercado existen docenas de antimicrobianos disponibles para el tratamiento de infecciones respiratorias, pero todavía se necesita desarrollar nuevos agentes o validar la eficacia de los disponibles, a los cuales muchos de los patógenos tradicionales resultan resistentes. Por lo tanto, es necesario que los nuevos agentes se prueben, y si se aprecian mejores perfiles de susceptibilidad entonces coadyuvarán a reducir las reacciones adversas en los pacientes sin comprometer la calidad de vida. La mejora en la farmacocinética de un medicamento permite ampliar el periodo de dosificación, lo cual puede aumentar la aceptabilidad por parte de los enfermos. Sin embargo, es importante medir la eficacia, toxicidad y costo para estar actualizados en el consumo, así como efectuar estudios colaborativos no sólo de consumo, sino de los perfiles frente a los patógenos involucrados en las infecciones respiratorias.¹¹ Exis-

te la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos que permitan mayor cobertura contra los gérmenes patógenos, y generen menor inducción de resistencia bacteriana.¹²

La eficacia de un antimicrobiano se define con base en estudios periódicos de susceptibilidad *in vitro*, ensayos y experiencias clínicas empíricas, con la finalidad de evitar fallas terapéuticas.¹²

La gatifloxacina es una 8-methoxy fluoroquinolona sintética de generación avanzada en la que se han introducido varios cambios específicos para mejorar las propiedades benéficas (vida media prolongada en el suero, actividad contra bacterias grampositivas) y reducir al mínimo propiedades no deseables (interacciones con otros medicamentos, unión a los receptores GABA, fototoxicidad, resistencia microbiana). Tiene un espectro de actividad antimicrobiana más amplio que las fluoroquinolonas más antiguas y ejerce una potente actividad contra una amplia variedad de microorganismos grampositivos, gramnegativos, atípicos y microorganismos de difícil crecimiento.^{9,13}

Material y métodos

Se reunieron 211 cepas de bacterias productoras de diversas enfermedades respiratorias, obtenidas del mismo número de pacientes, principalmente ambulatorios, correspondientes a uno y otro género, tanto de edades pediátricas como adultos, atendidos en cuatro unidades médicas del Distrito Federal, entre agosto de 1999 y enero de 2000. Las cepas fueron analizadas en el Laboratorio de Bacteriología Médica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

La validación de la identificación se hizo para 36 cepas de *Haemophilus influenzae*, 32 de *Streptococcus pneumoniae*, 27 de *Moraxella catarrhalis*, 55 de *Streptococcus pyogenes* y 61 de *Staphylococcus aureus*.

El cultivo se realizó por la técnica de estría cruzada en medios especiales para cada microorga-

nismo: *Haemophilus influenzae* se recuperó en placas de gelosa chocolate con hemoglobina (Difco) y polienriquecimiento (Oxoid); *Streptococcus pneumoniae*, en gelosa sangre de carnero (5 %), al igual que *Moraxella catarrhalis*; *Staphylococcus aureus*, en gelosa sangre.^{1,4,11}

El método de Kirby-Bauer se efectuó conforme a las normas del Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos. El medio de Mueller-Hinton sirvió para identificar bacterias de rápido crecimiento, como enterobacterias y *Staphylococcus aureus*; en bacterias “fastidiosas” se hicieron algunas modificaciones según el microorganismo.^{14,15} En general se empleó el medio de Mueller-Hinton en caldo, se hizo crecer el microorganismo y ajustó en turbiedad al tubo 0.5 del nefelómetro de McFarland. Se sembró por estría cerrada con hisopo y colocaron no más de ocho discos de antibióticos por placa. Una vez incubado por 24 a 48 horas a una temperatura de 37 °C, se leyeron los resultados midiendo los diámetros de los halos de inhibición en mm con Vernier.

Para el control de calidad se utilizaron simultáneamente cepas de referencia de la American Type Culture Collection (ATCC) para cada grupo:¹⁵

Streptococcus pneumoniae, ATCC 49619
Haemophilus influenzae, ATCC 49247

Haemophilus influenzae, ATCC 49766
Staphylococcus aureus, ATCC 25923
Escherichia coli, ATCC 25922
Escherichia coli, ATCC 35218

La sensibilidad de gatifloxacin se comparó con ciprofloxacina y otros antibióticos betalactámicos como ampicilina, amoxicilina, cefalexina, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, cefepime, ceftazidima, cefprozil, imipenem y amoxicilina-ácido clavulánico.

Resultados

En el cuadro I se presentan los valores de corte aprobados para gatifloxacin por el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos, en enero de 2000.^{13,14} Se observó que *Haemophilus influenzae* fue 100 % susceptible a gatifloxacin, mostró 6 % de resistencia a ciprofloxacina y un rango de susceptibilidad de 47 a 87 % a los betalactámicos del grupo de las cefalosporinas; en este último caso se deben emplear discos de cefinase para determinar cepas productoras de betalactamasas y verificar la conveniencia de las combinaciones de amoxicilina/clavulanato, que al sumar los porcentajes de susceptibilidad y susceptibilidad intermedia dan como resultado 87 % (cuadro II).

Cuadro I. Valores de corte para gatifloxacin frente a diversos microorganismos.*

Grupo de organismos	Kirby-Bauer, valores de corte (mm)			Comentarios
	Susceptible	Intermedio	Resistente	
<i>Enterobacteriaceae</i>	³ 18	15 a 17	£ 14	
No <i>Enterobacteriaceae</i>	³ 18	15 a 17	£ 14	Para aislados de IVU
<i>Staphylococcus spp.</i>	³ 18	15 a 17	£ 14	
<i>Enterococcus spp.</i>	³ 18	15 a 17	£ 14	Para aislados de IVU
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	³ 21	18 a 20	£ 17	
Otros <i>Streptococcus</i>	³ 21	18 a 20	£ 17	Sólo para <i>Streptococcus</i> beta hemolítico
<i>Haemophilus spp.</i>	³ 18	15 a 17	£ 14	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	³ 38	34 a 37	£ 33	

* Aprobados por el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos

IVU = infección de vías urinarias

Cuadro II. Actividad *in vitro* de gatifloxacin versus 12 antimicrobianos diferentes, frente a *Haemophilus influenzae* (n = 36).

Antimicrobiano	Susceptibilidad		
	Susceptibilidad %	intermedia %	Resistencia %
Gatifloxacin	100	0	0
Ciprofloxacina	94	0	6
Ampicilina	42	6	52
Amoxicilina	36	31	33
Cefalexina	47	36	17
Cefuroxima	83	11	6
Cefotaxima	86	0	14
Ceftriaxona	86	0	14
Cefepime	86	0	14
Ceftazidima	83	6	11
Cefprozil	89	6	5
Imipenem	100	0	0
Amox/clav	81	6	13

Amox/clav = amoxicilina/clavulanato

Valores obtenidos por Kirby-Bauer, de acuerdo con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos.

Cuadro IV. Actividad *in vitro* de gatifloxacin versus 12 antimicrobianos diferentes frente a *M. catarrhalis* (n = 27).

Antimicrobiano	Susceptibilidad		
	Susceptibilidad %	intermedia %	Resistencia %
Gatifloxacin	100	0	0
Ciprofloxacina	89	11	0
Ampicilina	37	0	63
Amoxicilina	56	0	44
Cefalexina	48	22	30
Cefuroxima	85	15	0
Cefotaxima	74	26	0
Ceftriaxona	85	15	0
Cefepime	85	15	0
Ceftazidima	85	15	0
Cefprozil	100	0	0
Imipenem	100	0	0
Amox/clav	85	4	11

Amox/clav = amoxicilina/clavulanato

Valores obtenidos por Kirby-Bauer, de acuerdo con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos.

Cuadro III. Actividad *in vitro* de gatifloxacin versus 12 antimicrobianos diferentes, frente a *Streptococcus pneumoniae* (n = 32).

Antimicrobiano	Susceptibilidad		
	Susceptibilidad %	intermedia %	Resistencia %
Gatifloxacin	97	0	3
Ciprofloxacina	75	16	9
Ampicilina	75	3	22
Amoxicilina	75	0	25
Cefalexina	50	16	34
Cefuroxima	72	16	12
Cefotaxima	69	9	22
Ceftriaxona	69	3	28
Cefepime	75	0	25
Ceftazidima	72	13	15
Cefprozil	91	0	9
Imipenem	97	0	3
Amox/clav	81	0	19

Amox/clav = amoxicilina/clavulanato

Valores obtenidos por Kirby-Bauer, de acuerdo con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos.

Cuadro V. Actividad *in vitro* de gatifloxacin versus 12 antimicrobianos diferentes, frente a *Streptococcus pyogenes* (n = 32).

Antimicrobiano	Susceptibilidad		
	Susceptibilidad %	intermedia %	Resistencia %
Gatifloxacin	89	9	2
Ciprofloxacina	47	42	11
Ampicilina	58	40	2
Amoxicilina	78	22	0
Cefalexina	91	7	2
Cefuroxima	96	2	2
Cefotaxima	58	11	31
Ceftriaxona	62	4	34
Cefepime	67	22	11
Ceftazidima	91	7	2
Cefprozil	98	0	2
Imipenem	98	0	2
Amox/clav	78	22	0

Amox/clav = amoxicilina/clavulanato

Valores obtenidos por Kirby-Bauer, de acuerdo con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos.

Streptococcus pneumoniae presentó 3 % de resistencia a gatifloxacin; frente a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación manifestó niveles variables entre 3 y 16 % de sensibilidad intermedia, exceptuando ceftazidima (*cuadro III*); para estas cepas en general es recomendable determinar las CMI₉₀. Se considera que *Streptococcus pneumoniae* no es productor de betalactamasas, pero conviene vigilar la resistencia a penicilina ya que se puede asociar a brotes epidémicos.¹⁶

Moraxella catarrhalis es resistente a antibióticos betalactámicos: en este grupo de cepas 63 % fue resistente a ampicilina, 44 % a amoxicilina y 30 % a cefalexina; sin embargo, fue susceptible a cefalosporinas de segunda y tercera generación. Gatifloxacin tuvo una excelente actividad, con nula resistencia bacteriana (*cuadro IV*).

Streptococcus pyogenes sigue siendo altamente sensible a ampicilina y amoxicilina; sin embargo, deben valorarse algunas cepas ya que fueron resistentes a cefotaxima, ceftriaxona y cefepime (*cuadro V*).

Cuadro VI. Actividad *in vitro* de gatifloxacin versus 12 antimicrobianos diferentes, frente a *Staphylococcus aureus* (n = 61)

Antimicrobiano	Susceptibilidad		
	Susceptibilidad %	intermedia %	Resistencia %
Gatifloxacin	97	3	0
Ciprofloxacina	84	1	15
Ampicilina	0	2	98
Amoxicilina	3	0	97
Cefalexina	82	8	10
Cefuroxima	77	10	13
Cefotaxima	77	10	13
Ceftriaxona	48	34	18
Cefepime	85	3	12
Ceftazidima	38	33	29
Cefprozil	86	3	11
Imipenem	98	2	0
Amox/clav	66	2	32

Amox/clav = amoxicilina/clavulanato
Valores obtenidos por Kirby-Bauer, de acuerdo con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos.

Staphylococcus aureus mostró nula resistencia a gatifloxacin, 98 % a ampicilina, y 97 % a amoxicilina; vale la pena analizar que 22 % fue resistente a discos de oxacilina (1 mg). Estas cepas se consideran resistentes a penicilina y a todos los betalactámicos, por lo que se deben determinar las CMI₉₀, aunque los niveles de resistencia a cefalosporinas estuvieron entre 10 y 30 % (*cuadro VI*).

Discusión

Los organismos infecciosos evolucionan de manera conjunta y existe tendencia a mejor relación huésped-parásito, lo cual no constituye una regla general ya que puede ocurrir que los patógenos cambien a formas más virulentas o resistentes. Para 1999, en Estados Unidos de América del Norte se produjeron 20 000 toneladas de antibióticos, 80 veces más que en 1954, aumento que ha derivado en la evolución de las bacterias bajo una presión selectiva favorecedora del desarrollo de cepas resistentes.¹⁶

Las infecciones del aparato respiratorio pueden incluir una gran variedad de patologías: neumonía, sinusitis, bronquitis, otitis media, faringoamigdalitis, laringitis, entre otras. La mayor parte son tratadas en consulta externa y consecuentemente los antimicrobianos orales tienen en estas indicaciones una importancia relevante para el paciente y el médico.¹¹

En el presente estudio se discute el mérito de algunos antimicrobianos orales que pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones respiratorias, tal es el caso de ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, imipenem y fluoroquinolonas (como la gatifloxacin).

Aun cuando la muestra sea correctamente recolectada y cultivada, debe esperarse varios días para que el resultado final esté disponible; de tal forma, el tratamiento debe iniciarse sobre bases empíricas fundamentadas en la experiencia del médico o en la documentación. Por lo tanto, el antimicrobiano seleccionado debe ser efectivo

contra la mayor parte de las cepas de las especies más comunes, así como las menos frecuentes.

Este estudio, realizado en microorganismos causantes de infecciones de vías respiratorias, muestra que la gatifloxacina tiene un excelente perfil de susceptibilidad, recomendable para el manejo de las infecciones del tracto respiratorio.

El éxito de los métodos diagnósticos depende de la toma oportuna y adecuada antes de administrar antibióticos, y del criterio de identificación y selección de los medios de aislamiento, por ejemplo: la mayoría de los laboratorios sólo emplea el medio de gelosa sangre de carnero a 5 %, en donde *Haemophilus influenzae* no es capaz de desarrollarse ya que necesita medio de gelosa chocolate, con hemoglobina y polienriquecimiento.¹⁷

Hacer pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos parece ser fácil y lo es, siempre y cuando se tomen en cuenta los parámetros de control de calidad internos y externos que marca el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos.¹⁵

Existe una evidente necesidad de realizar nuevos estudios *in vitro* y clínicos, para definir el papel de la resistencia bacteriana y con esos resultados actualizar o modificar las guías terapéuticas del tratamiento empírico de numerosas enfermedades infecciosas.

Referencias

1. Giono CS. Agentes bacterianos de infecciones respiratorias. En: García ML, Giono CS, Pacheco CR, Escobar GA, Valdespino GJL, editores. Infecciones respiratorias agudas y crónicas. México: INDRE-SSa; 1994. p. 401-414.
2. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American* 1998; March:32-39.
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992;257: 1064-1072.
4. Weinberg GA, Spitzer E, Murray P, Ghafoor A, Montgomery J, Tupasi T, Granoff, The BOSTID *Haemophilus influenzae* Susceptibility Study Group. Antimicrobial susceptibility patterns of *Haemophilus influenzae* from children in eleven developing nations. *WHO Bull* 1990;68:179-184.
5. Barriga AG, Castillo TN, Alarcón ON, Rojas ML. Susceptibilidad *in vitro* de microorganismos causales de infecciones graves en pacientes hospitalizados. *Rev Mex Patol Clin* 1996;43(1):43-46.
6. Calderón E, Conde G, Gatica R, Rivera R, Hernando N, Barriga G, Hill J, Romero G. Antimicrobial resistance among bacterial isolates from children. *Current Therap Res* 1993;54(5):482-492.
7. Giono CS, Carrillo JL. Uso y abuso de los antibióticos. *Investigación Hoy (IPN)* 1997;75:20-27.
8. Sifuentes OJ, Donis HJ, Arredondo GJL, Escalante RO, Macías A, Muñoz JM, Ontiveros L, Novoa FO, Rodríguez SR, Rolón AL, Soriano B, Tinoco JC. Informe sobre resistencia bacteriana. Estudio piloto en seis centros de México. *Rev Panam Infectol* 1999; Supl 1:S45-S47.
9. Ramírez JA, Nguyen T, Tellier G, Coppola G, Bettis R, Dolmann A, St-Pierre C, Mayer H. Treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin vs. twice-daily clarithromycin. *J Respir Dis* 1999;20 Suppl november (11A):S40-S48.
10. Ball AP, Tillotson G. Lower respiratory tract infection therapy- the role of ciprofloxacin. *J Intern Med Res* 1995;23:315-327.
11. Barriga AG, Alarcón O, Montaña de Plata C. Susceptibilidad *in vitro* de bacterias causales de infección adquirida en la comunidad. *Rev Enf Inf Ped Mex* 1997; 11(42):52-58.
12. Jacobs MR. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Rational antibiotic choices. *Am J Med* 1999;106(5A):19S-25S.
13. Investigator's Brochure. Gatifloxacin (BMS-206584, Am-1155). Bristol-Myers Squibb Company, November 1996.
14. Ramírez A, Molina J, Dolmann A, Fogarty C, DeAbate A, Breen J, Skuba K. Gatifloxacin treatment in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: Clinical trial result. *J Respir Dis* 1999;20 Suppl November (11A):S30-S39.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100-s9;18(1-2)2nd Wayne Penn USA 1999.
16. Armelagos GJ. Redes planetarias para los microbios. *Mundo Científico* 1999;197:57-60.
17. Giono CS. *Haemophilus influenzae*. En: García ML, Giono CS, Pacheco CR, Escobar GA, Valdespino GJL, editores. Infecciones respiratorias agudas y crónicas. México: INDRE-SSa; 1994. p. 445-450.