

# Actualidades en la susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causales de infecciones respiratorias en pacientes ambulatorios

**Palabras clave:** Resistencia antimicrobiana, infecciones respiratorias bacterianas comunitarias, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, macrólidos.

**Key words:** Antimicrobial resistance, community respiratory bacterial infections, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, macrolides.

Recibido: 22/01/2008  
Aceptado: 29/01/2008

Gustavo Barriga Angulo,\* Carlos Arumir Escorza,\* Nina Fabiola Mercado González\*

\* Laboratorio Clínico: Dr. Pablo Mendoza Hernández, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS.

29

Correspondencia:  
Dr. Gustavo Barriga Angulo  
Circuito Interior SN y Seris  
Colonia La Raza  
México D.F.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la actividad *in vitro* de los doce antimicrobianos más prescritos en nuestro medio contra 600 aislamientos bacterianos consecutivos de pacientes ambulatorios de uno u otro sexo y diversas edades, con infecciones respiratorias agudas. **Material y métodos:** Estudio prospectivo a la sensibilidad *in vitro* de 600 aislamientos bacterianos obtenidos del mismo número de pacientes, utilizando la técnica de microdilución en placa y determinando concentraciones inhibitorias mínimas de 50 y 90. **Resulta-**

## Abstract

**Objective:** To evaluate the *in vitro* activity of twelve antimicrobial agents against 600 bacterial strains isolated from the same number of outpatients with respiratory infections. **Material and methods:** A prospective study was conducted in the bacterial strains isolated from outpatients with acute respiratory infections from La Raza Medical Center (IMSS) using a microdilution method and determine minimal inhibitory concentrations 50 and 90. **Results:** Clarithromycin was the most active of the twelve antimicrobials evaluated, with

**dos:** La claritromicina fue el más activo de los doce antimicrobianos estudiados, con las concentraciones inhibitorias mínimas y los porcentajes de resistencia más bajos hacia todas las cepas estudiadas. La mayoría de las bacterias aisladas mostraron resistencia a las fluoroquinolonas; no se encontró resistencia de *Streptococcus pyogenes* a la claritromicina. *Streptococcus pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuentemente aislado y el que mostró los porcentajes de resistencia y las concentraciones inhibitorias mínimas más altas. **Conclusiones:** Se consideró a la claritromicina como el antibiótico de primera elección en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas de pacientes ambulatorios

the lowest minimal inhibitory concentrations and the lowest resistance, most of the strains show resistance to fluoroquinolones; we do not find *Streptococcus pyogenes* strains resistant to Clarithromycin. *Streptococcus pneumoniae* was the most frequent etiological agent isolated and with the highest minimal inhibitory concentration as and percents of resistance. **Conclusions:** Clarithromycin was the antimicrobial of first election for the treatment of active respiratory infections in outpatients.

## Introducción

**L**as infecciones respiratorias agudas son el motivo más común de consulta médica en nuestro país, tanto en pacientes pediátricos como adultos; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis* son reconocidos como los agentes bacterianos causales más frecuentes. En las últimas décadas se han reportado notables incrementos en su frecuencia, virulencia, potencial invasivo y resistencia a diferentes antimicrobianos anteriormente efectivos.<sup>1,4</sup>

*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son parte de la flora normal del tracto nasofaríngeo y la principal causa de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad tales como otitis media aguda, sinusitis, bronquitis, neumonía y meningitis bacteriana. *Streptococcus pyogenes*, además de ser el principal agente etiológico de la faringoamigdalitis aguda, se asocia a numerosos procesos de localización diversa entre los que destacan, por su frecuencia: otitis, sinusitis, fascitis necrotizante, fiebre reumática y glomerulonefritis. Aunque el microorganismo sigue siendo sensible a la penicilina se han presentado numerosas fallas al tratamiento con este antibiótico y sus derivados. *Moraxella catarrhalis* ha sido objeto de numerosos cambios en su nomenclatura y clasificación taxonómica y en su consi-

deración de comensal a patógeno. Actualmente se le considera como el cuarto patógeno bacteriano más importante del tracto respiratorio humano.<sup>5-11</sup>

No existe hasta el momento un consenso adecuado acerca de la terapia antimicrobiana más eficaz, 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 para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de estos microorganismos es muy diversa, inadecuada o deficiente, originando en el clínico la falsa idea de resistencia elevada y el empleo de antimicrobianos de costo y toxicidad elevados.<sup>12-17</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de un número estadísticamente significativo de los cuatro microorganismos ya mencionados, aislados tanto de pacientes pediátricos como de adultos con infecciones 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

**Cuadro I.** Aislamientos de acuerdo a diagnóstico clínico.

| Diagnóstico clínico | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> | Totales |
|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|
| Otitis              | 36                              | 27                            | 22                            | 28                           | 113     |
| Sinusitis           | 32                              | 28                            | 18                            | 22                           | 100     |
| Conjuntivitis       | 22                              | 31                            | 11                            | 21                           | 85      |
| Faringoamigdalitis  | 28                              | 6                             | 46                            | 5                            | 85      |
| Bronquitis          | 44                              | 32                            | 0                             | 6                            | 82      |
| Faringitis          | 25                              | 3                             | 40                            | 3                            | 71      |
| Laringitis          | 15                              | 36                            | 0                             | 13                           | 64      |
| Totales             | 202                             | 163                           | 137                           | 98                           | 600     |

los doce antimicrobianos seleccionados por ser los más prescritos en nuestro medio para este tipo de infecciones: amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalexina, cefditoren, cefdinir, cefuroxime, cefixima, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, claritromicina y azitromicina.

## Material y métodos

Se estudiaron 600 aislamientos bacterianos colectados consecutivamente en un lapso de 2 años (octubre de 2005 a octubre de 2007), del mismo número de pacientes tanto adultos (317) como pediátricos (283) con manifestaciones clínicas agudas de infección de vías respiratorias altas, atendidos en la Consulta Externa del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS y en una clínica

de otorrinolaringología privada al norte de la Ciudad de México (*cuadros I y II*).

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 toma de las muestras y caracterización microbiológica, y evaluada su sensibilidad antimicrobiana a doce diferentes antibióticos: amoxicilina, amoxicilina – clavulanato, cefalexina, cefdinir, cefuroxime, cefixima, cefditoren, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, claritromicina y azitromicina. Para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se llevaron a cabo los procedimientos recomendados por el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de

**Cuadro II.** Distribución de organismos de acuerdo a fuente de aislamiento.

| Muestra                | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> | Totales |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|
| Expectoración          | 59                              | 68                            | 0                             | 19                           | 146     |
| Secreción ótica        | 36                              | 27                            | 22                            | 28                           | 113     |
| Aspirado sinusal       | 32                              | 28                            | 18                            | 22                           | 100     |
| Secreción ocular       | 22                              | 31                            | 11                            | 21                           | 85      |
| Secreción nasofaríngea | 28                              | 6                             | 46                            | 5                            | 85      |
| Secreción faríngea     | 25                              | 3                             | 40                            | 3                            | 71      |
| Totales                | 202                             | 163                           | 137                           | 98                           | 600     |

**Cuadro III.** Concentraciones inhibitorias mínimas y susceptibilidad (% cepas) para *Streptococcus pneumoniae*, 202 cepas µg/mL.

| Antibiótico             | Susceptible | Susceptibilidad intermedia | Resistente | CIM <sub>50</sub> | CIM <sub>90</sub> |
|-------------------------|-------------|----------------------------|------------|-------------------|-------------------|
| Amoxicilina             | 49.3        | 28.7                       | 22.0       | 0.5               | 1                 |
| Amoxicilina-clavulanato | 66.4        | 14.8                       | 18.8       | 0.25              | 1                 |
| Cefalexina              | 69.9        | 12.8                       | 17.3       | 0.12              | 0.5               |
| Cefdinir                | 60.5        | 23.2                       | 16.3       | 0.25              | 1                 |
| Cefuroxime              | 64.5        | 21.7                       | 13.8       | 0.5               | 1                 |
| Cefixima                | 55.5        | 24.7                       | 19.8       | 0.5               | 1                 |
| Cefditoren              | 69.0        | 20.2                       | 10.8       | 0.5               | 1                 |
| Levofloxacin            | 79.7        | 14.9                       | 5.4        | 0.5               | 2                 |
| Moxifloxacin            | 83.6        | 10.0                       | 6.4        | 0.25              | 2                 |
| Gemifloxacin            | 79.0        | 14.8                       | 5.9        | 0.06              | 0.25              |
| Claritromicina          | 96.2        | 2.4                        | 1.4        | 0.03              | 0.25              |
| Azitromicina            | 82.0        | 5.7                        | 12.3       | 0.50              | 0.25              |

Norteamérica, utilizando la técnica de microdilución en placa (Microscan, Dade Behring de Sacramento California USA).<sup>18-22</sup>

Los antimicrobianos fueron rehidratados e inoculados utilizando el sistema RENOX, a diferentes concentraciones, con una turbidez equivalente a la del estándar de sulfato de bario de Mc Farland al 0.5%. En el caso particular de *Streptococcus pneumoniae* y de *Streptococcus pyogenes* se utilizó una suspensión estandarizada de caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes con sangre de caballo lisada al

3%; en el caso de *Haemophilus influenzae* se utilizó el medio de prueba de *Haemophilus influenzae* y para *Moraxella catarrhalis* el caldo de Mueller-Hinton ajustado en cationes.<sup>23-24</sup>

Las placas se incubaron a 35 °C por 16 a 24 horas y la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) se determinó considerando la más baja concentración del antimicrobiano que mostraba inhibición del crecimiento; si se observaba crecimiento a todas las concentraciones se registraba como mayor a (>) la máxima concentración; cuando no

**Cuadro IV.** Concentraciones inhibitorias mínimas y susceptibilidad (% cepas) para *Haemophilus influenzae*, 163 cepas µg/mL.

| Antibiótico             | Susceptible | Susceptibilidad intermedia | Resistente | CIM <sub>50</sub> | CIM <sub>90</sub> |
|-------------------------|-------------|----------------------------|------------|-------------------|-------------------|
| Amoxicilina             | 50.3        | 22.1                       | 27.6       | 0.5               | 4                 |
| Amoxicilina-clavulanato | 71.2        | 10.4                       | 18.4       | 0.5               | 4                 |
| Cefalexina              | 79.3        | 7.3                        | 13.4       | 0.25              | 2                 |
| Cefdinir                | 76.8        | 11.0                       | 12.0       | 0.25              | 1                 |
| Cefuroxime              | 75.5        | 9.2                        | 15.3       | 0.5               | 2                 |
| Cefixima                | 81.7        | 7.3                        | 11.0       | 0.12              | 2                 |
| Cefditoren              | 82.3        | 6.7                        | 11.0       | 0.12              | 1                 |
| Levofloxacin            | 94.5        | 0                          | 5.5        | 0.015             | 0.12              |
| Moxifloxacin            | 93.9        | 0                          | 6.1        | 0.015             | 0.06              |
| Gemifloxacin            | 95.8        | 0                          | 4.2        | 0.12              | 0.12              |
| Claritromicina          | 98.8        | 0                          | 1.2        | 0.12              | 0.25              |
| Azitromicina            | 89.0        | 0.0                        | 11.0       | 0.25              | 0.25              |

**Cuadro V.** Concentraciones inhibitorias mínimas y susceptibilidad (% cepas) para *Moraxella catarrhalis*, 98 cepas µg/mL.

| Antibiótico             | Susceptible | Susceptibilidad intermedia | Resistente | CIM <sub>50</sub> | CIM <sub>90</sub> |
|-------------------------|-------------|----------------------------|------------|-------------------|-------------------|
| Amoxicilina             | 67.4        | 15.3                       | 17.3       | 0.50              | 2                 |
| Amoxicilina-clavulanato | 75.6        | 13.2                       | 11.2       | 0.50              | 1                 |
| Cefalexina              | 78.7        | 12.2                       | 9.1        | 0.25              | 1                 |
| Cefdinir                | 81.7        | 10.2                       | 8.1        | 0.25              | 1                 |
| Cefuroxime              | 73.3        | 15.3                       | 11.2       | 0.25              | 1                 |
| Cefixima                | 80.7        | 11.2                       | 8.1        | 0.25              | 1                 |
| Cefditoren              | 81.7        | 10.2                       | 8.1        | 0.25              | 2                 |
| Levofloxacin            | 94.5        | 0                          | 5.5        | 0.015             | 0.12              |
| Moxifloxacin            | 94.5        | 0                          | 5.5        | 0.015             | 0.06              |
| Gemifloxacin            | 96.0        | 0                          | 4          | 0.015             | 0.25              |
| Clarithromicina         | 99.0        | 0                          | 1          | 0.003             | 0.12              |
| Azitromicina            | 92.0        | 0.0                        | 8.0        | 0.25              | 0.25              |

ocurrió crecimiento en ninguna de las concentraciones se registró como menor o igual ( $\leq$ ) a la concentración mínima. El control de calidad se llevó a cabo utilizando cepas de control de calidad 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; *Moraxella Catarrhalis*: ATCC 48972.<sup>25-26</sup>

## Resultados

Los organismos aislados, los diagnósticos clínicos y el origen de las muestras obtenidas se observan en los cuadros I y II; las concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90, y las susceptibilidades hacia los doce antimicrobianos evaluados en los cuadros III, IV, V y VI.

La infección más frecuente fue la otitis media, seguida de sinusitis, conjuntivitis, etc. (cuadro I); el microorganismo más frecuentemente aislado fue

33

**Cuadro VI.** Concentraciones inhibitorias mínimas y susceptibilidad (% cepas) para *Streptococcus pyogenes*, 137 cepas µg/mL.

| Antibiótico             | Susceptible | Susceptibilidad intermedia | Resistente | CIM <sub>50</sub> | CIM <sub>90</sub> |
|-------------------------|-------------|----------------------------|------------|-------------------|-------------------|
| Amoxicilina             | 64.3        | 35.7                       | 0          | 2                 | 4                 |
| Amoxicilina-clavulanato | 70.9        | 29.1                       | 0          | 0.5               | 4                 |
| Cefalexina              | 67.1        | 32.9                       | 0          | 1                 | 2                 |
| Cefdinir                | 65.6        | 34.4                       | 0          | 1                 | 2                 |
| Cefuroxime              | 69.3        | 30.7                       | 0          | 1                 | 2                 |
| Cefixima                | 70.8        | 29.2                       | 0          | 1                 | 2                 |
| Cefditoren              | 67.1        | 32.9                       | 0          | 1                 | 2                 |
| Levofloxacin            | 76.6        | 23.4                       | 0          | 0.12              | 4                 |
| Moxifloxacin            | 76.6        | 23.4                       | 0          | 0.25              | 2                 |
| Gemifloxacin            | 76.6        | 23.4                       | 0          | 0.06              | 0.25              |
| Clarithromicina         | 100         | 0                          | 0          | 0.03              | 0.25              |
| Azitromicina            | 65.0        | 35.0                       | 0.0        | 0.50              | 0.50              |

*Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes* (cuadro I); el mayor número de aislamientos fue en muestras de expectoración, seguida de las aspiraciones ótica y sinusal (cuadro II).

El antibiótico de mayor actividad antimicrobiana en lo referente a concentraciones inhibitorias mínimas, y porcentajes de resistencia, fue la claritromicina; *Streptococcus pneumoniae* fue el microorganismo con los niveles más altos de resistencia, seguido de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*; aunque *Streptococcus pyogenes* no mostró resistencia a ninguno de los antimicrobianos evaluados, los porcentajes de susceptibilidad intermedia fueron muy elevados excepto para claritromicina (cuadros III a VI).

## Comentarios y conclusiones

En las últimas décadas, la resistencia antimicrobiana de los patógenos bacterianos ha ido en aumento y se presenta con más frecuencia, limitando el empleo de los antibióticos y obligando al uso de los de mayor espectro de actividad y costo; afortunadamente, 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 mucha trascendencia. Desafortunadamente, un porcentaje muy elevado de los reportes publicados no hacen una clara diferenciación entre los organismos aislados en hospitales, de los de la comunidad, originando en el clínico la falsa idea de resistencia elevada y de la necesidad del uso de antimicrobianos de espectro elevado. Asimismo, los métodos de laboratorio utilizados para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana frecuentemente no son realizados de manera adecuada, dando lugar a errores de interpretación y al consumo de antibióticos que deberían estar reservados para uso exclusivo de hospitales.<sup>12</sup>

En el caso particular de las bacterias causales de infecciones respiratorias agudas en la comuni-

dad, estas consideraciones no han sido la excepción sino también un motivo frecuente para el mal uso de antimicrobianos.

Por lo anteriormente mencionado, en este trabajo se tuvo especial cuidado de incluir exclusivamente cepas de bacterias obtenidas de pacientes ambulatorios y del empleo de procedimientos de laboratorio debidamente estandarizados cuyas condiciones de realización no afectarían la actividad de los antimicrobianos evaluados, con criterios de interpretación bien definidos y estricto control de calidad, con cepas de referencia que aseguraran sus resultados, en este caso los del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) de Estados Unidos de Norteamérica, cuyos criterios interpretativos y metodología son renovados cada año.<sup>23-25</sup>

De los antimicrobianos evaluados, el que mostró mayor actividad antimicrobiana contra todos los organismos estudiados en los términos de Concentración Inhibitoria Mínima, Susceptibilidad Intermedia y Porcentajes de Resistencia fue la claritromicina, seguida del grupo de las fluoroquinolonas, las que sin embargo tuvieron porcentajes de resistencia inusualmente elevados.

*Streptococcus pneumoniae* mostró elevados porcentajes de resistencia tanto a la amoxicilina, como a la amoxicilina-clavulanato, a las cefalosporinas e incluso a las fluoroquinolonas y tan sólo 1.4% de resistencia hacia la claritromicina; al igual que concentraciones inhibitorias mínimas 50 y 90 elevadas para amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas y azitromicina y bajas para gemifloxacina y claritromicina; situación similar se observó para *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 niveles de susceptibilidad intermedia y concentraciones inhibitorias mínimas de 50 y 90 muy elevadas hacia todos los antimicrobianos, a excepción de claritromicina que mostró niveles de 0.03 a 0.25 µg/mL.

Aunque los reportes en la literatura mundial siguen mostrando que este microorganismo es marcadamente sensible *in vitro* a la penicilina, cefalosporinas y otros, se han reportado fallas al tratamiento de las infecciones con este microorganismo, a pesar de utilizarse las vías y dosis correctas, hecho que se atribuye a la internalización intracelular de *Streptococcus pyogenes* al interior de las células donde no pueden acceder estos antibióticos, a diferencia de la claritromicina que sí penetra al interior de las células.<sup>28-31</sup>

La resistencia encontrada a las fluoroquinolonas de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* ha sido previamente reportada en numerosos países como Canadá, España, Japón, Estados Unidos, China, etc. Hecho que se ha tratado de explicar por resistencias de grupo cruzadas con ciprofloxacina y al aumento en la prescripción de fluoroquinolonas en todo el mundo. Así en Estados Unidos de Norteamérica 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 7.5 millones de prescripciones en 1990 a 12.9 millones en 1998. En Canadá, en un lapso de 4 años, la prescripción de fluoroquinolonas se elevó 68 veces.

En Hong Kong la resistencia hacia levofloxacina pasó de 0.5% en 1993 a 13.3% en el 2000.<sup>32-36</sup>

A diferencia de otras publicaciones, en este trabajo las cepas estudiadas se obtuvieron exclusivamente de pacientes ambulatorios y la técnica de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* no requirió de atmósfera de incubación con CO<sub>2</sub>, que ha sido reportado con otras técnicas que utilizan la inactivación de los antimicrobianos del grupo de los macrólidos al disminuir su pH.<sup>37</sup>

De los resultados obtenidos en este estudio destacan varios hechos:

1) La resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* aislados de infecciones respiratorias

agudas en pacientes ambulatorios fue muy elevada para amoxicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalexina, cefditoren, cefdinir, cefuroxime, cefixima, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina y azitromicina y baja para claritromicina.

- 2) Aunque no se encontraron cepas resistentes a *Streptococcus pyogenes* a los antimicrobianos estudiados, sí se observaron altos niveles de susceptibilidad intermedia y de concentraciones inhibitorias mínimas en todos ellos con la excepción de claritromicina que mostró niveles muy bajos, y ningún aislamiento resistente hacia este antibiótico.
- 3) Al igual que en lo reportado en la literatura mundial las fluoroquinolonas comienzan a mostrar niveles de resistencia en aumento, hacia los patógenos bacterianos causales de infecciones respiratorias en nuestro medio.

## Referencias

1. Camarillo RMS. Pathogens and acute respiratory distress syndrome. México. *Salud Publica Mex* 2007; 49 (1): 1-2.
2. Soriano V, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Rodenas E et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. *Int Jour Antimicrob Agen* 2004; 23 (3): 295-298.
3. Lipsitch MP. How do antimicrobial agents lead to resistance in pathogens causing acute respiratory tract infections. *Infect Dis Clin Pract* 2006; 14: 56-510.
4. Sistema Nacional de Evaluación: Tercera vigilancia de los progresos en la aplicación de estrategias de salud para todos en el año 2000, SPT/2000. México, D. F.: INEGI/DGEIE, 1994.
5. Lopardo HA, Hernández C, Vidal P. Resistencia de *Streptococcus pyogenes* a los antibióticos. Experiencia de once años en un hospital pediátrico de Buenos Aires. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2004; 38 (2): 1-9.
6. Ciftci E, Dogru U, Guris H, Derya HA, Ince E. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pyogenes* strains isolates from throat cultures of children with tonsillopharyngitis. *Journal Ankara Medical School* 2003; 25 (1): 15-20.
7. Piedrola DM, Montiel NQ, Lopez RI, Monje VE, Casado MJC et al. Situación actual de las resistencias a antibióticos en infecciones amigdalares. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 171-175.
8. Doern GV, Pfaller MA, Klugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 764-770.



9. Goosesens H. Surveillance of resistance among major pathogens causing respiratory tract infections in the United States. *Infect Dis Clin Pract* 2006; 14: 52-55.
10. Verdium CM, Hol C, Fleer A, Van Duij H, Belkum A. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microb Rev* 2002; 1 (15): 125-144.
11. 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. *Antim Ag Chem* 1999; 43 (2): 385-389.
12. Weber TJ. Appropriate use of antimicrobial drugs a better prescription is needed. *JAMA* 2005; 294 (18): 2354-2356.
13. González PAA, Ortiz ZC, Mota UR, Dickinson GE, Dávila MR, Fernández OMA. Sensibilidad antimicrobiana y caracterización de cepas de *Streptococcus pyogenes* aisladas de un brote de escarlatina. *Salud Publica Mex* 2002; 44 (5): 437-441.
14. Soriano VS, Brasili S, Saiz M, Carranza C, Vidal P, Calderoni J, Lopardo H. *Streptococcus pyogenes*: sensibilidad a penicilina y eritromicina en las ciudades de Neuguen y Cipolletti. *Medicina* (Buenos Aires) 2000; 60 (4): 487-490.
15. Tristram S, Jacobs M, Appelbaun P. Antimicrobial Resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microb Rev* 2007; 20 (2): 368-389.
16. Walker ES, Neal CL, Laffan E, Kalbleish JH, Berk SL, Levy T. Long term trends in susceptibility of *Moraxella catarrhalis*; a population analysis. *Journ Antim Chem* 2000; 45 (2): 175-182.
17. Deshpande LM, Sader HS, Tritscke TR, Jones RN. Contemporary prevalence of BRO B-lactamases in *Moraxella catarrhalis*. Report from the SENTRY. Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1997-2004). *Journ Clin Microb* 2006; 4 (10): 3775-3777.
18. Morrissey I, Tillotson G. Activity of gemifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae*. *Journ Antimicrob Chemoth* 2004; 53:144-148.
19. Sader HS, Jones RN. Cefdinir; an oral cephalosporin for the treatment of respiratory tract infection and skin structure infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5 (1): 29-43.
20. Lee MY, Kok S, Oh WS, Parks SY, Lee JY et al. *In vitro* activity of Cefditoren: antimicrobial efficacy against major respiratory pathogens from Asian countries. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 (1): 14-18.
21. Sader HS, Fritsche TP, Mutnick PH, Jones RN. Contemporary evaluation of the *in vitro* activity and spectrum of Cefdinir compared with other orally administered antimicrobials tested against common respiratory tract pathogens. (2000-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47 (3): 515-525.
22. Jones RN, Biedenbach DJ, Croco MA, Barrett MS. *In vitro* evaluation of a novel orally, administered cephalosporin (Cefditoren) tested against 1249 recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31 (4): 573-578.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. 2007; M100-17, 27, 1.
24. Scriver SR, Low DE, Simur AE, Toye B, Mc Greer A, Jaeger R. Broth microdilution testing of *Haemophilus* test medium versus lysed horse blood broth. Canadian *Haemophilus* Study Group. *Journ Clin Micro* 1992; 30 (9): 2284-2289.
25. Turnidge J, Paterson DL. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microb Rev* 2007; 20 (3): 391-408.
26. Fitoussi F, Cohen R, Brain G, Dost C, Brahimi N, de la Rocque F. Molecular DNA analysis for differentiation of persistence or relapse from recurrence in treatment failure of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 233-237.
27. King DE, Malorie R, Lilley SH. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Americ Fam Phys* 2000; 61 (9): 2741-2778.
28. Ritcher SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Almer LS, Shortridge UP et al. Fluoroquinolone Resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50 (3): 943-948.
29. Ranin L, Opauski O, Djukic S, Mijac V. Epidemiology of diseases caused by *Streptococcus pyogenes* in Serbia during a nine year period. *Indian J Med Res* 2004; 119: (suppl).155-159.
30. Brook I. The role of beta-lactamase producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar pharyngitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 601-607.
31. Berg HF, Jeroen HT, Scheffer GJ, Peeters MT, Keulen PHJ et al. Emergence and resistance of macrolide resistance in oropharyngeal flora and elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* after therapy with slow release clarithromycin; a randomized double-blind, placebo controlled study. *Antimicrob Agen Chemoth* 2004; 48 (11): 4183-4188.
32. Ho PL, Yung RWH, Tsang DNC, Pue TJ, Ho M, Sato WH. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones; results of Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chem* 2001; 48: 659-665.
33. Chen DK, Mc Gear A, de Azabedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-239.
34. Hutchinsen J. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of *Pneumococcal pneumoniae*. *N Engl J Med* 2002; 347 (1): 66-67.
35. Stein GE, Schooley S, Tyrrell KL, Citron DM, Ellie J, Goldstein C. Bactericidal activities of methoxy fluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin against aerobic and anaerobic respiratory pathogens in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (4): 1308-1312.
36. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med* 2005; 118: 259-260.
37. Fuchs PC, Barry AL, Brown SP. Influence of variations in test methods on susceptibility of *Haemophilus influenzae* to ampicillin, azithromycin, clarithromycin, and telithromycin. *Jour Clin Microbiol* 2001; 39 (1): 43-46.