

ARTÍCULO ORIGINAL/ARTIGO ORIGINAL

Susceptibilidad de patógenos respiratorios comunitarios mexicanos a antibióticos representativos: tasas y dificultades técnicas del monitoreo

Susceptibility of community-acquired respiratory pathogens from Mexico, towards representative antibiotics: prevalence and technical difficulties of surveillance

Carlos F. Amábile-Cuevas¹
José Luis Arredondo-García²

¹ Farmacólogo, Toxicólogo, Fundación Lusa-ra, Ciudad de México, México.

² Infectólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Rev Panam Infectol 2009;11(3):31-36.

Conflicto de intereses: ninguno.

Resumen

Objetivo: Describir la sensibilidad de los patógenos respiratorios comunitarios, aislados de pacientes ambulatorios mexicanos. **Métodos:** Se determinó la susceptibilidad a penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas, por difusión de disco, de 605 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. También, la producción de beta-lactamasas y el fenotipo de resistencia a macrólidos. **Resultados:** 14.2% de los neumococos fueron sensibles a la penicilina; 12.7% de las cepas de *H. influenzae* fueron resistentes a ampicilina pero no productoras de beta-lactamasas (BLNAR); se hallaron una cepa de *S. pyogenes* resistente a levofloxacino, y 4 de sensibilidad intermedia; y un 27% de los aislamientos de *S. pneumoniae*, y un 46% de los de *S. pyogenes* resistentes a claritromicina, fueron también resistentes a clindamicina. **Discusión:** Fluoroquinolonas, macrólidos y aminopenicilinas enfrentan resistencia y/o limitaciones de uso clínico; las cefalosporinas orales son opciones importantes, pero es necesario mejorar la determinación de su actividad *in vitro*.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, fluoroquinolonas.

Abstract

Objective: To describe the antibiotic susceptibility of community-acquired respiratory pathogens, isolated from Mexican outpatients. **Methods:** The susceptibility of 605 isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, towards penicillins, cephalosporins, macrolides and quinolones was assessed by disk diffusion on agar plates, as well as beta-lactamase production and macrolide-resistance phenotype. **Results:** 14.2% of pneumococci were susceptible to penicillin; 12.7%

Recibido en 26/1/2009.

Aceptado para publicación en 24/3/2009.

of *H. influenzae* strains were beta-lactamase negative, ampicillin resistant (BLNAR); one *S. pyogenes* strain was resistant, and 4 were of intermediate susceptibility to levofloxacin; and 27% of clarithromycin-resistant *S. pneumoniae* strains, and 46% of clarithromycin-resistant *S. pyogenes* strains, were also resistant to clindamycin. **Discussion:** Fluoroquinolones, macrolides and aminopenicillins face resistance and/or limitations for clinical use; oral cephalosporins are important options, but it is necessary to improve their in vitro activity assessment.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, penicillins, cephalosporins, macrolides, fluoroquinolones.

Introducción

El seguimiento periódico y local de la susceptibilidad a antibióticos en bacterias de relevancia clínica es necesario para guiar la terapia empírica, y para la detección oportuna de brotes o tendencias de resistencia que puedan convertirse en un problema de salud pública.⁽¹⁾ La calidad de los monitoreos es, a la vez, un obstáculo para la confiabilidad de los resultados, y una ganancia colateral cuando se incorporan sistemas de control externo durante la realización de los estudios. Finalmente, los monitoreos pueden simplemente indicar las tasas crudas de susceptibilidad, sin aportar información adicional sobre aspectos técnicos, clínicos o moleculares; o pueden, con un mejor diseño y análisis de los resultados, lograr inferencias interesantes sin necesariamente incrementar los costos del estudio.

Aquí se reportan los resultados de un monitoreo de sensibilidad sobre patógenos respiratorios comunitarios (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*), aislados de pacientes ambulatorios de la Ciudad de México. Además de las tasas de resistencia, detectamos algunas tendencias y fenotipos que no se han reportado antes en nuestro país, como la emergencia de resistencia a quinolonas entre los estreptococos del grupo A, y el denominado fenotipo BLNAR (*beta-lactamase negative, ampicillin resistant*) de *H. influenzae*. Por otra parte, nos encontramos con las dificultades inherentes al uso de las guías del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI),⁽²⁾ en las que se basa virtualmente todo estudio de sensibilidad realizado en América, y que tiene limitaciones y carencias importantes.

Material y métodos

Cepas bacterianas. Se incluyeron en el estudio 155 aislamientos de *S. pneumoniae* y 150 de cada uno de

los siguientes patógenos: *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Los aislamientos provienen de pacientes ambulatorios afectados por una infección respiratoria adquirida en la comunidad, y fueron colectados entre 2006 y 2008. La identificación de las especies se realizó por métodos bioquímicos convencionales; después de caracterizados, los aislamientos se mantuvieron en congelación a -70C en medio de cultivo líquido (infusión cerebro-corazón, Fluka) adicionado de 25% de glicerol.

Determinación de la susceptibilidad a antibióticos. Se determinó la susceptibilidad a antibióticos por el método de difusión de disco en placa de agar (Bauer-Kirby), siguiendo los lineamientos de CLSI.⁽²⁾ Se emplearon discos de oxacilina, para *S. pneumoniae*; de ampicilina, para *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*; de amoxicilina/clavulanato para *H. influenzae* y *M. catarrhalis*; y de cefixima, cefuroxima, ceftibuteno, claritromicina y levofloxacino para todos (los discos fueron de BBL para todos los antibióticos, excepto para ceftibuteno, que fueron de Oxoid). Para los estreptococos se empleó medio Mueller-Hinton 2 (Fluka) adicionado de 5% de sangre de borrego estéril y las cepas de *H. influenzae* se ensayaron en *Haemophilus Test Medium* (HTM, preparado según fórmula de CLSI), y se incubaron en atmósfera enriquecida de CO₂, a 35C por 24 h. Los aislamientos de *M. catarrhalis* se ensayaron en medio Mueller-Hinton 2, y se incubaron en atmósfera normal a 35C por 24 h. Los halos inhibitorios se midieron con un calibrador electrónico. Independientemente, las cepas de *H. influenzae* que resultaron resistentes a ampicilina, según el ensayo de disco, fueron probadas para la producción de beta-lactamasa, usando discos de nitrocefina (AB Biodisk) siguiendo las indicaciones del fabricante. Las cepas de estreptococos que resultaron resistentes a claritromicina se ensayaron con discos de clindamicina (BBL).

Resultados

Las tasas de resistencia y susceptibilidad intermedia, reportables en base a los criterios de CLSI, están en la tabla 1. La susceptibilidad de los estreptococos a las cefalosporinas, no es reportable más que como inferencia de la susceptibilidad a la penicilina. CLSI no dispone de criterios de interpretación de los resultados de ensayos de susceptibilidad para *M. catarrhalis*; en este caso se emplearon los criterios de la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC).⁽³⁾ Algunos aspectos característicos para cada especie bacteriana, se detallan a continuación.

S. pneumoniae. Cuarenta y dos aislamientos (27.1%) resultaron resistentes a claritromicina; la

Tabla 1. Susceptibilidad de 605 aislamientos de patógenos respiratorios comunitarios mexicanos¹

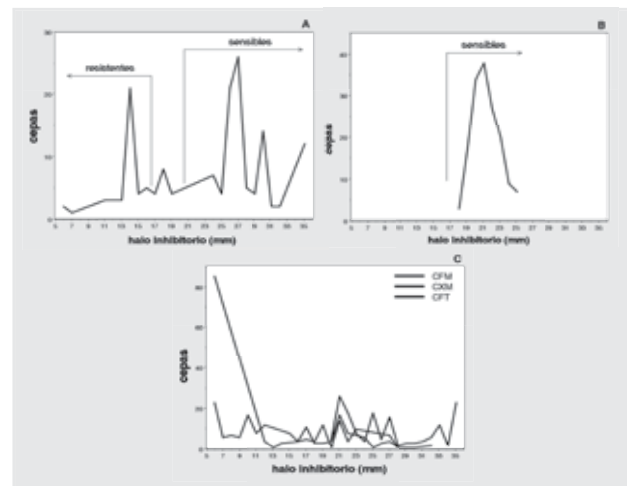
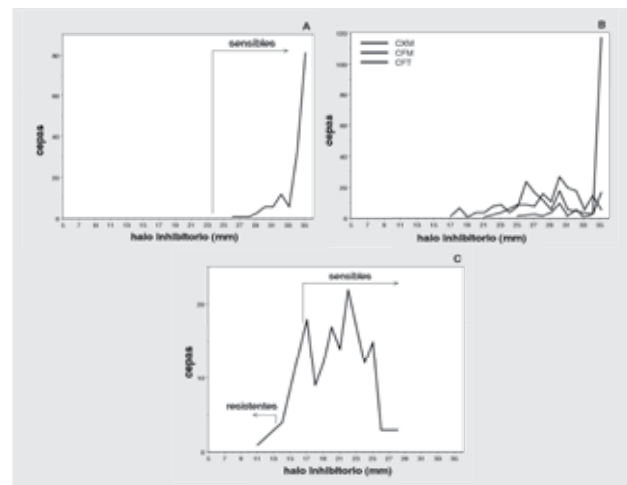
	PEN ²	AMP	AMC	CXM	CFM	CFT	CLR	LVX
<i>S. pneumoniae</i> (n=155)								
S	14.2	ND	ND	14.2 ³	14.2 ³	14.2 ³	62.6	100
I	-	ND	ND	-	-	-	10.3	0
R	-	ND	ND	-	-	-	27.1	0
<i>S. pyogenes</i> (n=150)								
S	ND	100	ND	100 ³	100 ³	100 ³	90.0	96.7
I	ND	-	ND	-	-	-	1.3	2.7
R	ND	-	ND	-	-	-	8.7	0.7
<i>H. influenzae</i> (n=150)								
S	ND	47.3	82.7	85.3	90.0 ⁴	97.3 ⁴	90.0	100
I	ND	13.3	0	4.0	-	-	6.0	0
R	ND	39.3	17.3	10.7	-	-	4.0	0
<i>M. catarrhalis</i> ⁵ (n=150)								
S	ND	10.7	100	100	-	-	84.7	100
R	ND	89.3	0	0	-	-	5.3	0

1. Expresada como porcentajes (según criterios de CLSI, excepto para *M. catarrhalis*); PEN, penicilina; AMP, ampicilina; AMC, amoxicilina-clavulanato; CXM, cefuroxima; CFM, cefixima; CFT, ceftibuteno; CLR, claritromicina; LVX, levofloxacino; S, sensible; I, sensibilidad intermedia; R, resistente; ND, no se determinó. 2. La "susceptibilidad a la penicilina" se determinó con un disco de oxacilina; 3. Las cepas sensibles a la penicilina se consideran sensibles a todas las cefalosporinas; el valor en la tabla no surge de la interpretación de los halos inhibitorios; 4. Sólo hay valores de corte para sensibilidad; no los hay para sensibilidad intermedia ni resistencia; 5. Basado en criterios de la BSAC; no proporciona valores de corte para sensibilidad intermedia, ni para CFM ni CFT.

distribución multimodal de los diámetros de halos inhibitorios (fig. 1a), sugiere la existencia de los múltiples mecanismos de resistencia subyacentes. De los aislamientos resistentes a claritromicina, 9 (21% de los resistentes, 5.8% del total) fueron también resistentes a clindamicina, indicando un fenotipo MLS_B (ver discusión). La distribución de los halos inhibitorios de levofloxacino fue claramente unimodal (fig. 1b) y todos considerados sensibles. La distribución de los halos para las cefalosporinas fue distinto en cada caso (fig. 1c).

S. pyogenes. Aunque la totalidad de los aislamientos resultó sensible a la ampicilina, la distribución de los halos inhibitorios no fue unimodal (fig. 2a); las cefalosporinas, que se asumen también activas contra estos estreptococos, mostraron una mayor diversidad de respuestas a juzgar por los halos inhibitorios observados (fig. 2b). Por su parte, *S. pyogenes* fue la única especie bacteriana de las estudiadas aquí en la que se encontró resistencia al levofloxacino: una cepa (0.7%) fue netamente resistente, y 4 (2.7%) fueron de susceptibilidad intermedia. La distribución de los halos (fig. 2c) muestra también una diversidad de respuestas a esta fluoroquinolona. Trece aislamientos (8.7%) fueron resistentes a claritromicina; seis de ellos fueron también resistentes a clindamicina.

H. influenzae. De los antibióticos ensayados, el menos efectivo contra esta especie fue la ampicilina; la diversidad de mecanismos involucrados se refleja en la amplia distribución de los halos inhibitorios (fig. 3a). Esta distribución se comprime en el caso

**Figura 1. Distribución de los halos inhibitorios en *S. pneumoniae* para (A) claritromicina, (B) levofloxacino y (C) cefalosporinas.****Figura 2. Distribución de los halos inhibitorios en *S. pyogenes* para (A) ampicilina, (B) cefalosporinas y (C) levofloxacino.**

de amoxicilina-clavulanato (fig. 3b), que elimina el componente de beta-lactamasas, pero no el de otros mecanismos no enzimáticos. Diecinueve de las 59 cepas resistentes a ampicilina (32%, 12.7% del total) no produjeron beta-lactamasa detectable por el método de nitrocefina. Las cefalosporinas tuvieron actividades diversas, destacando una tendencia unimodal para ceftibuteno, y mayor dispersión para cefuroxima y cefixima (fig. 3c).

M. catarrhalis. La alta tasa de resistencia a la ampicilina parece descomponerse en una diversidad de efectos, a juzgar por la amplia distribución de los halos inhibitorios, que se comprime casi completamente al

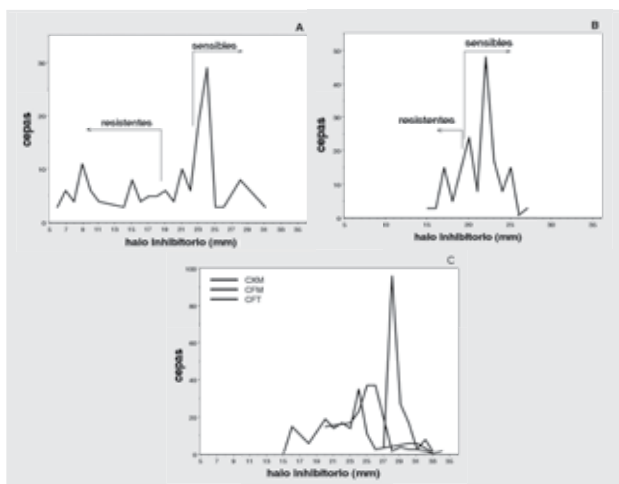


Figura 3. Distribución de los halos inhibitorios en *H. influenzae* para (A) ampicilina, (B) amoxicilina-clavulanato y (C) cefalosporinas.

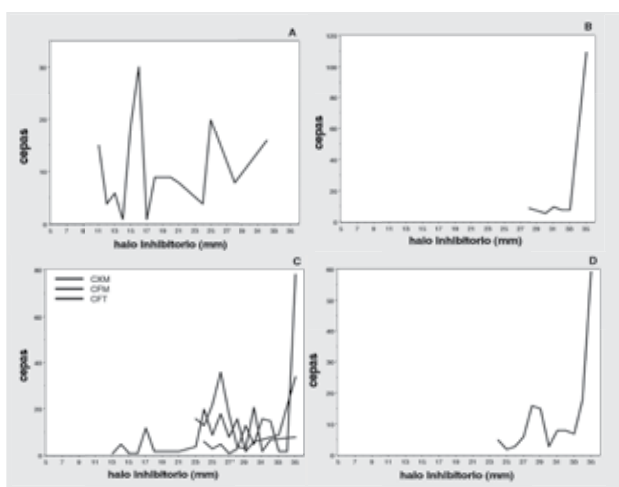


Figura 4. Distribución de los halos inhibitorios en *M. catarrhalis* para (A) ampicilina, (B) amoxicilina-clavulanato, (C) cefalosporinas y (D) levofloxacin.

añadir clavulanato (fig. 4a-b). La distribución de los halos de las cefalosporinas es nuevamente variable, siendo el de la cefixima el más disperso (fig. 4c). La distribución de los halos de levofloxacin, pese a caer toda en la categoría de sensibles, muestra una subpoblación de susceptibilidad disminuida (fig. 4d).

Discusión

A lo largo de la “era de los antibióticos” hemos aprendido, entre otras cosas, que la resistencia surge rápidamente, se distribuye vertical u horizontalmente, entre hospederos y entre cepas, y es en si misma resistente a los esfuerzos para eliminarla o controlarla.^(4,5)

Podemos y debemos medirla para adecuar las tendencias de prescripción empírica y para detectar oportunamente el surgimiento de fenotipos especialmente peligrosos para la salud pública.

Los hallazgos directos más relevantes de este estudio son: **(a)** una tasa extraordinariamente reducida de neumococos sensibles a la penicilina, de 14.2%; México ha sido tradicionalmente el país latinoamericano con las mayores tasas de *S. pneumoniae* de susceptibilidad disminuida a la penicilina: para el año 2000 se reportó una tasa de 51.6%, siendo la media latinoamericana de 30.6%.⁽⁶⁾ El incremento al 85.8%, hallado aquí, puede parecer excesivo, pero el mismo estudio latinoamericano reportó un incremento del 100% en el lapso de 1993-2000, al pasar de 14.7% al dato mencionado atrás; **(b)** cuatro de cada diez cepas de *H. influenzae* son resistentes a ampicilina, lo que es una tasa elevada pero no sorprendente; sin embargo, un tercio de ellas no producen beta-lactamasa (BLNAR), lo que disminuye la eficacia de todo beta-lactámico; este es, hasta donde sabemos, el primer reporte de prevalencia de este fenotipo en México; **(c)** los patógenos respiratorios mexicanos siguen siendo homogéneamente sensibles a las fluoroquinolonas: sólo una cepa de *S. pyogenes*, de entre el total de 605 aislamientos caracterizados aquí, fue resistente al levofloxacin; la resistencia a fluoroquinolonas en *S. pyogenes* fue reportada desde 2000,⁽⁷⁾ y una tendencia se detectó en aislamientos mexicanos posteriormente.⁽⁸⁾ En el caso de *M. catarrhalis*, parece existir una subpoblación de susceptibilidad disminuida, que pudiese evolucionar a resistencia en el futuro; este fenómeno no se observó en neumococos ni *H. influenzae*; **(d)** las cefalosporinas son homogéneamente activas contra *S. pyogenes* y *M. catarrhalis*; hay diferencias importantes en su actividad contra *H. influenzae* (siendo el ceftibuteno la más activa); y es necesario mejorar los métodos y criterios de evaluación de la susceptibilidad de *S. pneumoniae*.

Otros datos relevantes se refieren a la resistencia a los macrólidos, representados aquí por la claritromicina. Entre los estreptococos, la resistencia puede diferenciarse fenotípicamente en aquella que es sólo a este grupo de antibióticos, denominada M, y usualmente conferida por genes *mef* (por *macrolide efflux*, un mecanismo de eflujo o expulsión); y la que es cruzada con lincosamidas y estreptogramina B, llamada MLS_B, conferida por genes *erm* (*erythromycin ribosomal methylation*, que codifica una metilasa ribosomal). Este último mecanismo puede expresarse, a su vez, en forma constitutiva, o inducible por la inhibición de la traducción que ejercen los antibióticos del grupo.⁽⁹⁾ El fenotipo M, que se asocia a

una resistencia de bajo nivel, tiene una controversial relevancia clínica.⁽¹⁰⁾ De este modo, aunque el 27.1% de los aislamientos de neumococo fueron “resistentes” a claritromicina, probablemente sólo el 5.8% conduzca a la falla terapéutica de este antibiótico. Entre los *S. pyogenes*, aunque la tasa global de “resistencia” (8.7%) fue sensiblemente menor, la mitad de ellos mostraron un fenotipo MLS_B. Los genes *erm* están muy comúnmente asociados al gen *tet(M)*, que confiere resistencia a tetraciclina, en el transposón conjugativo Tn 1545, lo que facilita su dispersión horizontal; la totalidad de las cepas con fenotipo MLS_B halladas en este estudio fueron también resistentes a tetraciclina (datos no mostrados). En conclusión, aunque la tasa de resistencia clínicamente significativa a los macrólidos entre los estreptococos, es probablemente menor a la formalmente reportada en la tabla 1 (5.8% en *S. pneumoniae* y 4% en *S. pyogenes*), ésta reside en elementos genéticos móviles que pueden originar un rápido repunte. Hay que considerar también la distribución de estos fármacos en los tejidos infectados, antes de descontar la resistencia de bajo nivel del tipo M.

Es necesario mejorar los criterios de interpretación de la actividad de las cefalosporinas frente a *S. pneumoniae*. El CLSI establece varios lineamientos que son insuficientes: **(a)** para el método de discos, sólo existen valores de corte para el disco de oxacilina, según los cuales se considera sensible a la penicilina (y a todo beta-lactámico) a aquel aislamiento en el que se forme un halo inhibitorio de 20 mm o mayor; pero un halo menor no debe reportarse como de resistencia o susceptibilidad intermedia; **(b)** aunque para halos de 19 mm o menores se recomienda determinar las concentraciones inhibitorias mínimas para las cefalosporinas, sólo existen valores de corte para 9 de ellas, que no incluye a algunas de las opciones orales más recientes, como el ceftibuteno. Los cambios moleculares que confieren resistencia a los beta-lactámicos en el neumococo son diversos; mientras que la resistencia de alto nivel a la penicilina requiere cambios en cuatro de las cinco proteínas de unión a la penicilina (PBP) de alto peso molecular, *i.e.*, 1a, 2x, 2a y 2b, la resistencia de alto nivel a las cefalosporinas requiere de sólo dos alteraciones, en 1a y 2x, ya que la PBP 2b no es un “blanco” para estos fármacos.⁽¹¹⁾ Esto implica, entre otras cosas, que una cepa puede tener sensibilidad disminuida a la penicilina, por cambios en 2b, sin que ello afecte la actividad de las cefalosporinas; en sentido opuesto, se ha reportado el fenotipo de resistencia a cefalosporinas pero sensibilidad a penicilina, por cambios en 2x y 1a, y una PBP 2b inalterada.⁽¹²⁾ La distribución de los halos inhibito-

rios en las cepas estudiadas aquí, revela algunos de estos patrones. De los 133 aislamientos con halos de ≤ 19 mm en el disco de oxacilina, en 89 no se observó efecto inhibitorio (que se registra como un halo de 6 mm), y el resto (44) hubo halos de 7 a 18 mm. Ochenta y cinco de los 89 aislamientos sin halo visible en el disco de oxacilina, tampoco lo tuvieron en el de ceftibuteno (los cuatro restantes mostraron halos de 12-14 mm). Esto sugiere que la ausencia de halo es un buen predictor de ineficacia del ceftibuteno. Sin embargo, las cepas en el rango 10-18 mm para oxacilina, tuvieron halos de 16-21 mm para ceftibuteno, claramente separadas de las francamente resistentes. Las cepas con halos ≥ 20 mm para oxacilina, tuvieron halos de 22-28 mm para ceftibuteno, que podría entonces considerarse un rango indicador de susceptibilidad para esta cefalosporina (y, probablemente, el rango 16-21 mm como indicador de susceptibilidad intermedia). En el caso de la cefuroxima, la correlación no es tan clara: las cepas sin halo (6 mm) en oxacilina, tuvieron halos de 20-25 mm, y las de halo ≥ 20 mm en oxacilina, tuvieron halos de 32- ≥ 35 mm; las cepas con halos de 7-18 mm en oxacilina traslaparon con ambos grupos, con halos de 23- ≥ 35 mm. El caso de la cefixima es aun más confuso: formando los mismos grupos (6, 7-18 y ≥ 20 mm para oxacilina), los halos de cefixima fueron de 6-17 mm, 15-22 mm y 22-32 mm, respectivamente. Estos datos, enriquecidos con valores correspondientes de CIM y, sobre todo, con resultados de eficacia clínica, podrían ayudar a establecer valores de corte útiles para medir la actividad *in vitro* de las cefalosporinas contra el neumococo.

En el caso de *M. catarrhalis*, su ausencia en las tablas de interpretación más empleadas en América, las de CLSI,⁽²⁾ ha sido siempre objeto de debate. Las guías británicas,⁽³⁾ empleadas aquí, son menos detalladas y, supuestamente, carecen del rigor y consenso con el que se elaboran las de EUA. La distribución de los halos inhibitorios parece respaldar la interpretación de éstos, según esas guías británicas; sin embargo, aun en ellas están ausentes algunas cefalosporinas, como cefixima y ceftibuteno. La primera muestra una distribución multimodal en la que probablemente los halos menores a 19 mm puedan considerarse de susceptibilidad disminuida. En todo caso, las beta-lactamasas del tipo BRO, que son las halladas en *M. catarrhalis*, no confieren resistencia a ninguna cefalosporina (aunque la de tipo 2, que es la menos común, hidroliza mucho más pobremente las cefalosporinas que la de tipo 1).

Globalmente, **(a)** las fluoroquinolonas, representadas aquí por el levofloxacino, pudieran considerar-

se los fármacos de mayor actividad *in vitro*, pero su cuestionable uso pediátrico y la re-evaluación que se ha hecho en EUA y Europa sobre su seguridad, representan limitaciones importantes para su uso; **(b)** los macrólidos, de los que aquí se incluyó la claritromicina, enfrentan ya tasas de resistencia de hasta 27% en *S. pneumoniae*; aunque la resistencia "real" (*i.e.*, la de alto nivel determinada por genes *erm*) tiene una prevalencia menor, parece residir en elementos genéticos móviles que facilitan su dispersión; **(c)** las aminopenicilinas, solas, no son ya opciones válidas contra ninguno de los patógenos aquí reportados (*in vitro*, son activas contra *S. pyogenes*, pero no se recomiendan contra infecciones respiratorias causadas por este germen); la adición de clavulanato restaura la actividad contra *M. cattarrhalis* y *H. influenzae*, aunque en esta última ya hay una tasa significativa de cepas con fenotipo BLNAR; **(d)** las cefalosporinas tienen una actividad muy variable entre ellas; de las ensayadas aquí, el ceftibuteno pareciera la más uniformemente activa contra los gram-negativos, y la de actividad más fácilmente predecible *in vitro* contra *S. pneumoniae*.

Financiamiento

El presente trabajo recibió financiamiento parcial de Schering-Plough. Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses; el patrocinador parcial de este estudio no influyó en la decisión de publicarlo ni en el contenido de este reporte.

Referencias

- O'Brien TF, Stelling JM. Monitoring antimicrobial resistance. En: Amábile-Cuevas CF (ed.). Antimicrobial resistance in bacteria. Wyomndham, UK: Horizon Bioscience 2007. p. 123-48.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, seventeenth informational supplement, document M100-S17. Wayne, PA: CLSI 2007.
- Andrews JM, Testing BWPoS. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 7). J Antimicrob Chemother 2008;62:256-78.
- Heinemann JA, Ankenbauer RG, Amábile-Cuevas CF. Do antibiotics maintain antibiotic resistance? Drug Discov Today 2000;5:195-204.
- Salyers AA, Amábile-Cuevas CF. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2321-5.
- Ruvinsky R. Resistencia a los antibióticos de los principales patógenos respiratorios. En: Levy-Hara G, Sosa A (eds.). Uso y abuso de los antibióticos ¿dónde estamos y adónde queremos llegar? Montevideo: Arena 2006:53-69.
- Yan SS, Fox ML, Holland SM, Stock F, Gill VJ, Fedorko DP. Resistance to multiple fluoroquinolones in a clinical isolate of *Streptococcus pyogenes*: identification of *gyrA* and *parC* and specification of point mutations associated with resistance. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:3196-8.
- Amábile-Cuevas CF, Hermida-Escobedo C, Vivar R. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin by E-test against *Streptococcus pyogenes*. Clin Infect Dis 2001;32 (Supl. 1):S30-S2.
- Moritz EM, Hergenrother PJ. The prevalence of plasmids and other mobile genetic elements in clinically important drug-resistance bacteria. En: Amábile-Cuevas CF (ed.). Antimicrobial resistance in bacteria. Wyomndham: Horizon Bioscience 2007. p. 25-53.
- Anzueto A, Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. Int J Antimicrob Agents 2004;24:1-17.
- Kernodle DS. Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. En: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI (eds.). Gram-positive pathogens. Washington: ASM Press 2000. p. 609-20.
- Smith AM, Botha RF, Koornhof HJ, Klugman KP. Emergence of a pneumococcal clone with cephalosporin resistance and penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2648-50.

Correspondencia:

Carlos F. Amábile Cuevas

Fundación Lusara, Apartado Postal 8-895, 08231, México, D.F., México.

e-mail: carlos.amabile@lusara.org