

## Neumococo y resistencia a quinolonas

S. Bello<sup>a</sup> y A. Torres<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

<sup>b</sup>Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Desde hace 100 años sabemos que *Streptococcus pneumoniae* es productor de neumonías de la comunidad (NAC) y de gran variedad de infecciones respiratorias, y sus formas bacteriémicas siguen produciendo una mortalidad cercana al 20% en ancianos<sup>1</sup>. El reservorio primario del neumococo es la nasofaringe humana, particularmente en los niños menores de 5 años. Esta colonización es de duración variable, entre 1 y 17 meses (estado de portador). Los portadores asintomáticos contribuyen mucho a la transmisión de neumococos, por lo que disminuyendo el número de infectados no necesariamente se reduce su posibilidad de distribución<sup>2</sup>. La emergencia, desde mediados de los años ochenta, de cepas con susceptibilidad disminuida a los betalactámicos, su incremento en términos cuantitativos, su difusión mundial y su asociación con resistencia a otros antibióticos, especialmente los macrólidos, han generado un complejo problema terapéutico.

La aparición, a finales de la pasada década, de las nuevas fluoroquinolonas significó sin duda un importante avance en las opciones terapéuticas contra la enfermedad neumocócica, por su gran efectividad frente a prácticamente todas las cepas de *S. pneumoniae*, independientemente de su susceptibilidad a la penicilina y al resto de los antibióticos habituales, y también frente a otras importantes bacterias productoras de infecciones respiratorias de la comunidad, incluidos *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (productoras y no productoras de betalactamasas), *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, además de buena parte de los bacilos gramnegativos aerobios. Su uso era además muy cómodo y su tolerabilidad, al margen de la retirada de algunos tras comprobarse toxicidad, buena. Por tanto, simplificaban el tratamiento de las infecciones respiratorias, obviando además la necesidad de terapia con varios antibióticos en asociación. No es extraño que rápidamente fueran incluidos en las normativas de las distintas Sociedades para los tratamientos de neumonías y exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En España, cuya tasa de resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos limitaba su uso<sup>3,4</sup>, su llegada fue especialmente interesante.

En los últimos años se ha observado una disminución de la sensibilidad *in vitro* de algunas cepas de neumococo a las fluoroquinolonas, expresada como concentración mínima inhibitoria (CMI) para ciprofloxacino (marcador de resistencia para quinolonas) de al menos 4 µg/ml (CMI ≥ 4 µg/ml). Si bien se trataba sólo del 2-3% de las cepas de América del Norte<sup>1,5</sup> y de España<sup>6</sup>, sí se observó un fuerte incremento respecto de las cifras observadas a principios de los noventa. El asunto ha suscitado mucho más interés desde que Davidson et al<sup>7</sup> publicaran cuatro fallos del tratamiento con levofloxacino en sendos pacientes con neumonía neumocócica, de los que uno, anciano y con enfermedad hematológica, falleció. Quizá lo más llamativo fuera la demostración de que en dos de ellos el neumococo adquirió la resistencia en el transcurso del tratamiento. Los otros dos habían recibido en las semanas anteriores ciprofloxacino y cursaban EPOC. Dos publicaciones previas<sup>8,9</sup> habían notificado evoluciones desfavorables de tres neumonías neumocócicas con levofloxacino por resistencia demostrada después del tratamiento. Dos tenían una EPOC y el otro había recibido levofloxacino en el mes anterior. Finalmente, acaba de publicarse una neumonía bacteriémica por *S. pneumoniae* en un paciente de 79 años que, tras mejoría inicial con levofloxacino, falleció de sepsis y meningitis. Tampoco se pudo establecer la sensibilidad del germen a las quinolonas previa al tratamiento, cuyo aislamiento en hemocultivo tras el mismo mostró gran resistencia a levofloxacino (CMI > 32 µg/ml)<sup>10</sup>.

Básicamente, la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas se produce por mutaciones en los genes *parC* y *gyrA* que expresan sus enzimas diana ADN topoisomerasa IV y ADN girasa, respectivamente, involucradas en la síntesis y duplicación del genoma bacteriano. Aunque también puede haber mutaciones en genes relacionados (*parE* y *gyrB*), así como mecanismos de bomba de flujo (que expulsa el antibiótico del interior de la bacteria), que contribuyen en menor medida. A pesar de que las dianas primarias pueden variar para cada fármaco<sup>11</sup>, la aparición de mutaciones a estos niveles implica muy probablemente una disminución de la actividad de todas las fluoroquinolonas (resistencia cruzada)<sup>7</sup>. Es importante destacar que la resistencia de los neumococos a estos antibióticos se adquiere de forma escalonada, produciéndose inicialmente una mutación en uno de los genes mencionados –habitualmente *parC* o *gyrA*– que los hace menos sensibles. Sin embargo, para que se produzca una resistencia completa, es nece-

Correspondencia: Dr. S. Bello Drona.  
P.º Sagasta, 32-38, esc. 2.ª, 6.º B. 50006 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: sbello@meditex.es

Recibido: 1-10-2002; aceptado para su publicación: 12-11-2002.

saría una segunda mutación en el otro gen *diana*<sup>7,8,11,12</sup>. A diferencia de los betalactámicos, macrólidos, etc., en el caso de las fluoroquinolonas, además de que se puede adquirir una cepa de neumococo resistente procedente de otra persona (resistencia primaria), ésta puede desarrollarse durante el tratamiento o como resultado de una exposición previa a estos fármacos mediante mutaciones puntuales (resistencia adquirida o secundaria). Así, se ha demostrado que los neumococos con disminución de la sensibilidad a fluoroquinolonas pertenecen a múltiples clones y serotipos, lo que sugiere que la nueva resistencia se está desarrollando de forma simultánea en múltiples cepas autóctonas sometidas a presión antibiótica<sup>5,6</sup>. Ello puede llevar a una vigilancia estrecha de posibles cambios evolutivos durante el tratamiento con fluoroquinolonas y a plantear otras terapias en casos de tratamientos recientes con una de ellas<sup>2,7,13</sup>.

Como hemos dicho, la tasa de resistencias *in vitro* (CMI > 4 µg/ml) de *S. pneumoniae* a ciprofloxacino, aunque ha aumentado, se ha mantenido escasa, no mayor del 2-3% de las cepas, a pesar de su actividad *borderline* frente a neumococo, no estar recomendado su uso en las infecciones por *S. pneumoniae* y su amplia utilización durante muchos años. Además, y dada la mayor potencia de las nuevas fluoroquinolonas frente a *S. pneumoniae*, sólo entre el 19 y el 37% de este 2-3% eran también resistentes *in vitro* a levofloxacino (CMI > 2 µg/ml) y aún menos (12%), a moxifloxacino (CMI > 1 µg/ml)<sup>5,14</sup>, lo que en términos absolutos arroja unas tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a levofloxacino (aunque se han publicado cifras de 5,5% en Hong Kong<sup>13</sup> y de 3,6% en Nueva York<sup>15</sup>), de tan sólo el 0,4% en Canadá y del 0,5% en los EE.UU.<sup>11</sup>. Esta cifra realmente baja se ha mantenido además constante en los últimos años de la pasada década. Sin embargo, los valores máximos de las CMI para levofloxacino en este período se han incrementado cuatro veces<sup>5,11</sup>. Estos datos, aparentemente contradictorios, junto con el del progresivo aumento de las tasas de resistencia a ciprofloxacino, y teniendo en cuenta que las variaciones en la CMI se asocian con alteraciones genéticas<sup>2</sup>, indican que existen cepas de neumococos con una única mutación que permanecen “sensibles” *in vitro* a las nuevas fluoroquinolonas<sup>1,5,8,13,16-18</sup>, aunque no conocemos su incidencia real<sup>11</sup>. Por tanto, las pruebas de sensibilidad habituales son incapaces de detectar esta bolsa de neumococos con resistencia emergente a las fluoroquinolonas, lo que es especialmente preocupante porque el incremento de cepas de escasa resistencia (primera mutación) favorece de forma muy importante la selección de cepas más resistentes (segunda mutación) durante o tras un nuevo tratamiento<sup>17-19</sup>. Un estudio reciente de Davies et al<sup>11</sup>, con aislamientos clínicos de neumococos en los EE.UU. de los años 1999 y 2000, ha puesto de manifiesto que sólo el 4,5% de las cepas sensibles a levofloxacino (CMI ≤ 0,06-2 µg/ml) tenía una única mutación. Sin embargo, las variaciones fueron notables en función de las CMI de cada cepa: no se encontró ninguna mutación en aquellas cuya CMI era ≤ 0,06 µg/l, en el 7,3% de las que tenían una CMI de 1 µg/ml había mutación única y nada menos que el 71% de las cepas con CMI de 2 µg/ml presentó una mutación

(todas en *parC*). Estos datos concuerdan con los de otro estudio de aislamientos del año 2000 en Canadá<sup>20</sup>, que mostró que los neumococos con CMI no mayor de 1 µg/ml tenían muchas menos posibilidades de presentar una mutación que los de CMI de 2 µg/ml. Ambos grupos coinciden en señalar como posible solución práctica para detectar, siquiera groseramente, cepas con mutación única y, por tanto, posibles precursoras de resistencia clínica a fluoroquinolonas bajar el punto de corte de sensibilidad de neumococo a levofloxacino a 1 µg/ml<sup>11,18</sup>. En cuanto a moxifloxacino y otras fluoroquinolonas modernas no comercializadas hoy en España (gatifloxacino, gemifloxacino, trovafloxacino)<sup>5,8,14,16,21</sup>, se han comportado como “sensibles” o “intermedias” *in vitro* (CMI ≤ 1 µg/ml) cepas con mutaciones única e incluso doble. Ello ocurrió en el primer paciente de los cuatro de Davidson et al tras el tratamiento con levofloxacino, cuyo neumococo después del fracaso terapéutico y con mutación doble (en *parC* y *gyrA*) fue sensible *in vitro* a moxifloxacino (CMI, 1 µg/ml) e intermedia a gatifloxacino (CMI, 2 µg/ml)<sup>7</sup>. Por tanto, con estos fármacos aún sería más problemático, mediante técnicas habituales, identificar cepas de neumococos con algún grado de resistencia, por lo que será necesario desarrollar pruebas alternativas<sup>18</sup>. Entre tanto, parece imprescindible someter sistemáticamente a pruebas *in vitro* la susceptibilidad de todos los aislamientos de neumococos a las nuevas fluoroquinolonas.

Actualmente y en nuestro medio, podemos decir que la actividad de las nuevas fluoroquinolonas frente a la gran mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* es buena<sup>22</sup>, y los parámetros farmacocinéticos, que se relacionan con su actividad *in vivo* y con la probabilidad de un éxito terapéutico (relaciones concentración máxima/CMI y área bajo curva concentración-tiempo/CMI), salvo en las cepas menos susceptibles *in vitro* (CMI elevada), son muy favorables para las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica<sup>8,23</sup>. En cuanto a la capacidad de seleccionar resistencias entre los neumococos, algunos estudios atribuyen efectos más desfavorables para levofloxacino<sup>8,13,24</sup>, mientras que otros<sup>25</sup> afirman que ésta selecciona *in vitro* menos resistencias que moxifloxacino. Atendiendo al concepto de que los fármacos menos influidos por los incrementos de la CMI del marcador (ciprofloxacino) son los que seleccionan menos resistencias<sup>4</sup>, la primera hipótesis sería más plausible. No obstante, se puede atribuir, al menos en parte, la mayor relevancia bibliográfica de los fracasos con levofloxacino a su mayor utilización hospitalaria, ya que se dispone de formulación para vía intravenosa, al contrario que moxifloxacino hasta el momento. Además, no hemos podido encontrar estudios concluyentes que correlacionen distintas dosificaciones con la emergencia de resistencias, aunque se ha señalado que para prevenirlas las fluoroquinolonas deberían alcanzar concentraciones en sangre y tejidos de al menos cuatro veces la CIM<sup>26</sup>. Lo que podemos asegurar es que las nuevas fluoroquinolonas, como el resto de los antibióticos, son capaces de seleccionar cepas de neumococos resistentes<sup>27,28</sup>, y también que las más antiguas, como ciprofloxacino, son las menos potentes frente a *S. pneumoniae* y, por tanto, las que más resistencias inducen. Por ello, y salvo en casos

concretos (infección sospechada o demostrada por *P. aeruginosa*), el uso de ciprofloxacino debería ser restringido en el tratamiento de las infecciones respiratorias, especialmente fuera de los hospitales.

Sin embargo, todo es cuestión de uso: a mayor uso, mayor tasa de resistencias, y se está apreciando un muy importante incremento del uso de las fluoroquinolonas tras la irrupción de las de acción antineumocócica<sup>1,5,6,21,29,30</sup>. La “presión antibiótica” se refiere a la relación cruda entre la magnitud del uso de fármacos y la selección de cepas resistentes<sup>31</sup>, y ello tiene especial interés en el ámbito extrahospitalario, no sólo por el volumen de las prescripciones (90% en España<sup>32</sup>), sino también por tener más posibilidades de uso inadecuado. España es el segundo país en ventas de antibióticos fuera de los hospitales de la Unión Europea (UE) (32,4 dosis/1.000 hab/día), después de Francia (36,5). Ello representa un consumo cuatro veces mayor que el del país con menos ventas (Holanda, con 8,9). También somos los segundos máximos consumidores de quinolonas de la UE (2,48), detrás de Portugal (4,04)<sup>33</sup>.

Aunque hay algunas discrepancias, existen evidencias de asociación entre resistencia a penicilina y resistencia a fluoroquinolonas<sup>5,6,13</sup>, y en España además, y debido a su alta prevalencia, a la resistencia a macrólidos<sup>6,34</sup>, con lo que el uso irracional de las fluoroquinolonas favorecería a largo plazo la selección de cepas multiresistentes. De acuerdo con Liñares et al, podemos decir que, con los niveles actuales de resistencia a betalactámicos, la mayor parte de las infecciones respiratorias neumocócicas puede aún ser tratada con betalactámicos con buena actividad antineumocócica<sup>6</sup>.

Un interesante estudio de Ho et al<sup>13</sup> identificó en un análisis multivariante como factores de riesgo independientes de colonización o infección por neumococos resistentes a levofloxacino el origen de la bacteria en hospitales o instituciones cerradas, la exposición previa a quinolonas y EPOC. La mitad de las cepas resistentes de una serie española de 2.822 aislamientos procedía de pacientes tratados los tres meses previos con una quinolona<sup>6</sup>. Llama la atención la identificación de EPOC como factor de riesgo independiente para resistencia a quinolonas; el 63% de las cepas con susceptibilidad disminuida a levofloxacino del estudio de Ho et al fue aislado de pacientes con EPOC, especialmente en ancianos. A la luz de estos datos, se ha insinuado que, al igual que la nasofaringe –en especial, de los niños– es el más importante reservorio de neumococos resistentes a penicilina y macrólidos, los bronquios de los ancianos con EPOC podrían serlo de las cepas resistentes a fluoroquinolonas<sup>13</sup>. Aproximadamente el 15% de los pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica está colonizado o infectado por *S. pneumoniae*<sup>5</sup> y es conocido que incluso en los períodos no agudos en muchos casos hay grandes recuentos de neumococos en las vías aéreas de estos pacientes. A pesar de que la persistencia de neumococos resistentes a fluoroquinolonas tras tratamiento con ellas no ha sido evaluada en ensayos clínicos, no parece descabellado pensar que las vías aéreas de estos pacientes sean un reservorio de *S. pneumoniae* resistentes a estos fármacos. Son necesarios es-

tudios para ver si los pacientes con EPOC se comportan como portadores de estos neumococos, lo que tendría importantes implicaciones, especialmente teniendo en cuenta que las fluoroquinolonas les son recomendadas como antibióticos de primera línea.

Las últimas recomendaciones de las distintas Sociedades para el manejo de los antibióticos en la NAC y en la EPOC proponen, junto con otros antibióticos clásicos, a las nuevas fluoroquinolonas como alternativa. Su utilidad está fuera de toda duda, aunque existen algunas reticencias en cuanto a situarlas en el mismo nivel, como primera posibilidad terapéutica. Así, y en el caso de la NAC, se ha recomendado limitar el uso de las nuevas fluoroquinolonas, con el fin de disminuir la emergencia de resistencias, a los adultos en quienes ha fracasado un tratamiento con betalactámicos o macrólidos, quienes presentan alergia a éstos y a los infectados por un neumococo resistente<sup>21</sup>. También se ha sugerido lo propio para los hospitalizados de previsible larga estancia y los ambulantes con infecciones recidivantes<sup>35</sup>.

Medidas de control de la infección y uso juicioso de antibióticos son las mejores defensas para evitar la emergencia de resistencias. La primera medida de los clínicos para acercarnos al uso adecuado de los antibióticos es evitar su utilización innecesaria, tanto dentro como fuera de los hospitales. En España, a pesar de nuestras altas cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos “tradicionales”, hemos conseguido no incrementarlas durante la última década<sup>36</sup>. No obstante, todo lo dicho no debe interpretarse en contra de la utilización de las nuevas quinolonas; al contrario, son de enorme interés si se manejan con racionalidad. Se ha escrito que las fluoroquinolonas son demasiado valiosas para sobreutilizarlas<sup>35</sup>. Si queremos preservar su gran valor terapéutico debemos, además de evitar su manejo inadecuado, conocer mejor la relación entre su uso (cuándo, cuál, a qué dosis, cuánto tiempo) y la selección de resistencias. Por último, la generalización de la vacuna antineumocócica, en especial la conjugada, constituye para algunos una medida prometedora para prevenir la enfermedad y la resistencia neumocócica, al reducir tanto el número de tratamientos como el de portadores<sup>2</sup>. Sin embargo, serán necesarios estudios de seguimiento de su impacto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
- Schrag SJ, Beall B, Dowell SF. Limiting the spread of resistant pneumococci: biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:588-601.
- Oteo J, Alós JI, Gómez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: a multicentre surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:215-8.
- Aguilar L, García-Rey C, Jiménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico: un círculo no tan vicioso. *Rev Esp Quimioter* 2001;14:17-21.
- Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE, for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl*

- J Med 1999;341:233-9.
6. Liñares J, de la Campa AG, Pallarés R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1999;341:1546-8.
  7. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JCS, Kisbey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747-50.
  8. Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. J Infect Dis 2001;184:794-8.
  9. Empey PE, Jennings HR, Thornton AC, Rapp RP, Evans ME. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. Ann Pharmacother 2001;35:687-90.
  10. Ross JJ. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;347:65-7.
  11. Davies TA, Evangelista A, Pflieger S, Bush K, Sham DF, Goldschmidt R. Prevalence of single mutations in topoisomerase type II genes among levofloxacin-susceptible clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States in 1992 to 1996 and 1999 to 2000. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:119-24.
  12. Zhanel GG, Hoban DJ, Chan CK. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;347:65-7.
  13. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Ng TK, VCC Cheng, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. Clin Infect Dis 2001;32:701-7.
  14. Schmitz FJ, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC. Treatment options for *Streptococcus pneumoniae* strains resistant to macrolides, tetracycline, quinolones, or trimethoprim/sulfamethoxazole. Eur J Microbiol Infect Dis 2001;20:827-9.
  15. Quale J, Landman D, Ravishankar J, Flores C, Bratu S. *Streptococcus pneumoniae*, Brooklin, New York: fluoroquinolone resistance at our doorstep. Emerg Infect Dis 2002;8:594-7.
  16. Schmitz FJ, Fischer A, Boss M, Mayer S, Milatovic D, Fluit AC. Quinolone-resistance mechanisms and in vitro susceptibility patterns among European isolates of *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:219-22.
  17. Tillotson GS, Zhao X, Drlica K. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002; 347:65-7.
  18. Low DE, de Azavedo J, Bast D. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002; 347:65-7.
  19. Baquero F. Low-level antibacterial resistance: a gateway to clinical resistance. Drug Resist Updat 2001;4:93-105.
  20. Low DE, de Azavedo J, Weiss K, Mazzulli T, Kuhn M, Church D, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1295-301.
  21. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. Arch Intern Med 2000;160:1399-480.
  22. Cruchaga S, Oteo J, Sáez JA, Campos J, Baquero F. Sistema Europeo de vigilancia EARSS: resistencia antibiótica en cepas invasivas de *S. pneumoniae* (España 2000). Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(Supl 1):101.
  23. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2001;47:811-8.
  24. Ball P. Future of the quinolones. Semin Respir Infect 2001;16:215-24.
  25. Klepser ME, Ernst EJ, Petzold R, Rhomberg P, Doern GV. Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a dynamic in vitro model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:673-8.
  26. Thorburn CE, Edwards DI. The effect of pharmacokinetics on the bactericidal activity of ciprofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and the emergence of resistance. J Antimicrob Chemother 2001;48:15-22.
  27. Nagai K, Davies TA, Dewasse BE, Jacobs MR, Appelbaum PC. Single and multi-step resistance selection study of gemifloxacin compared with trovafloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2001;48:365-74.
  28. Boss M, Mayer S, Fischer A, Köhrer K, Scheuring S, Heisig P, et al. In vitro development of resistance to six quinolones in *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:938-42.
  29. Dowell SF, Heffelfinger JD. Quinolones for community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 2001;161:1681-2.
  30. Hutchinson J. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;347:65-7.
  31. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. N Engl J Med 2000;343:1961-3.
  32. Sociedad Española de Quimioterapia. Evaluación del consumo de antibióticos en atención primaria de salud (1999). Disponible en: <http://www.seq.es/revista/0101/short/short1.html>.
  33. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001;357:1851-3.
  34. García Rey C, Aguilar L, Baquero F, on behalf of the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influence of different factors on the ciprofloxacin resistance prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in Spain. Results of one-year (1996-97) multicenter surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:3481-2.
  35. Williams JH. Fluoroquinolones for respiratory infections. Too valuable to overuse. Chest 2001;120:1771-5.
  36. Camacho MT, Vicioso D, Berrón S, Jado I, Casal J, Fenoll A. Serotipos y resistencia a antibióticos de *Streptococcus pneumoniae* (enero 1997-2001). Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(Supl 1):101.