

Resistencia antimicrobiana. ¿Efecto de clase?

J. Prieto Prieto y A. Calvo Zamorano

Departamento de Microbiología I. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [supl 1]: 20-24)

Resumen

El efecto de clase se refiere al tratamiento empírico con un antimicrobiano al que se le suponen unas características similares a los de una molécula de su misma clase, que se toma como marcador de clase.

En atención primaria más del 95% de los tratamientos de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad son de tipo empírico. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* son los agentes causales más importantes de esta clase de infecciones. La utilización concreta de determinados antibióticos en estos casos, como su uso indiscriminado, son responsables en distinta medida del aumento de la resistencia a los antibióticos marcadores de grupo.

En todos los estudios de sensibilidad no se utilizan todos los agentes antimicrobianos pertenecientes a la misma familia, sino que se usa un representante de grupo. De tal forma que se suelen evaluar fármacos tales como la penicilina, eritromicina o ciprofloxacino, como patrones de resistencia de los betalactámicos, macrólidos y quinolonas, respectivamente, con el fin de hacer una comparación más simple entre los grupos de antimicrobianos diferentes.

Como idea fundamental, en relación a *S. pneumoniae* no hay que olvidar que la actividad de los betalactámicos se afecta al aumentar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina, repercutiendo más sobre las cefalosporinas orales. Por otro lado, la actividad de eritromicina implica siempre resistencia a determinados antibióticos del mismo grupo, como claritromicina y azitromicina. Mientras que con *H. influenzae* no se deben extrapolar los resultados obtenidos a todos los agentes betalactámicos, es necesario diferenciar las cepas productoras de betalactamasas.

Palabras clave:

Efecto de clase. Penicilina. Eritromicina. Ciprofloxacino.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 5 décadas desde la introducción de los antibióticos en la práctica clínica. En la década de los años cuarenta los antibióticos fueron apareciendo espaciadamente, y la penicilina fue el primer agente antimicrobiano de la historia para uso clínico. Debido a los resultados obtenidos con la misma, una exhaustiva investi-

gación de carácter internacional permitió el descubrimiento de un gran número de sustancias naturales con propiedades antibacterianas, algunas de ellas originaron el desarrollo de distintos agentes antimicrobianos, que han permitido reducir la mortalidad por enfermedades infecciosas.

Existen distintos modos de agrupar y diferenciar estos antimicrobianos. Los más utilizados son los basados en el origen, efecto antimicrobiano, espectro de actividad e incluso el mecanismo de acción, desarrollándose una revolución de clases o familias, en función de las propiedades químicas que presentan, como betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos y sulfamidas, entre otros. Sin embargo, dentro de una misma familia pueden presentar distintas características farmacocinéticas, farmacodinámicas o tóxicas, surgiendo la estratificación por clases, debido a la progresión de la industria química, lo que llevó a fomentar el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos (fig. 1).

El efecto de clase se refiere al tratamiento empírico con un antimicrobiano al que se le suponen unas características similares, si no idénticas, a las de una molécula de su

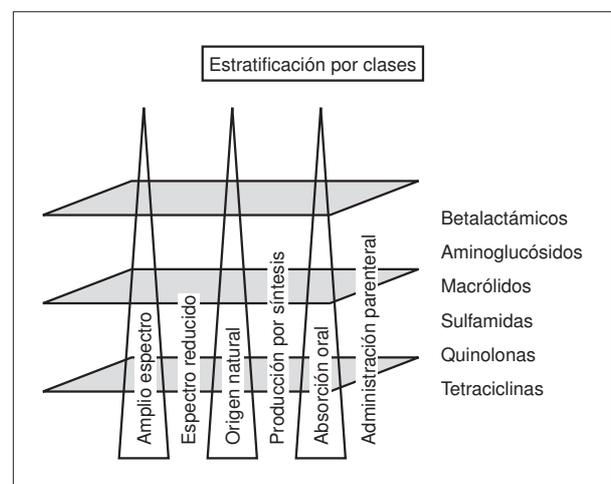


Figura 1. Diferentes modos de agrupar los agentes antimicrobianos.

misma clase, bien conocida, que se toma de referencia como marcador de clase.

Al estudiar la sensibilidad de los agentes antimicrobianos frente a los distintos microorganismos, no se utilizan todos los antimicrobianos pertenecientes a la misma familia, sino que se utiliza un representante de grupo. Así mismo, en todos los estudios de sensibilidad suelen evaluarse casi siempre fármacos como la penicilina, la eritromicina o el ciprofloxacino, como patrones de resistencia de los betalactámicos, macrólidos y quinolonas, respectivamente. Se incluyen para hacer una comparación más simple entre grupos de antimicrobianos diferentes, pero la cuestión que se plantea actualmente es la siguiente: ¿todos los antimicrobianos del mismo grupo responden por igual al patrón del marcador?

Es incorrecto extrapolar los resultados que se obtienen a partir de un solo antibiótico, que por lo habitual se utiliza como marcador, a todos los demás antimicrobianos de su grupo farmacológico. No parece lógico que fármacos con distintas propiedades microbiológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas, agrupados en la misma familia basándose únicamente en su estructura química, posean una misma capacidad selectiva de resistencia.

No obstante, en atención primaria, el uso de los agentes antimicrobianos suele realizarse tomando de referencia un representante de clase para prescribir otros fármacos, que aun perteneciendo a la misma clase, presentan características más cómodas e idóneas que el propio marcador. Dos áreas condicionan el debate sobre el efecto clase: los microorganismos más frecuentes y el patrón de sensibilidad a las diferentes clases de antimicrobianos.

Los patógenos respiratorios que nos encontramos en atención primaria pueden ser extracelulares como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* o intracelulares tales como *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, entre otros. Estos últimos presentan un comportamiento bastante estable; sin embargo, se ha descrito en atención primaria un evidente aumento de resistencias en lo referido a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. El tratamiento utilizado habitualmente es empírico y la utilización concreta de determinados antibióticos en estos casos como son las penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas; así como su uso indiscriminado en atención primaria, es responsable en distinta medida del aumento de la resistencia a los antibióticos marcadores de grupo. Esto es un condicionante para que el efecto de clase continúe o varíe.

La conducta del médico en atención primaria debe evitar los antimicrobianos que generan resistencias, pero es interesante discutir en lo que respecta al patrón de resistencias, si existen diferencias importantes entre estos fármacos que actúan como marcadores o representantes y los demás antimicrobianos de cada clase, aunque algunos de ellos en la práctica clínica de infecciones en la comunidad no se utilicen de manera habitual.

La base de nuestra ponencia es la siguiente: en relación con la terapia antimicrobiana suelen asumirse algunos tópicos equivocados o incompletos con respecto a los marcadores de clase. Tal es el caso de determinados hábitos o afirmaciones, como considerar que la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* inutiliza el posible uso de betalactámicos en el tratamiento frente al mismo. Es razonable considerar la presencia de una cepa resistente a eritromicina como un argumento suficientemente válido para justificar la no utilización de otros macrólidos. De igual modo, se acepta que ante la presencia de *H. influenzae* productores de betalactamasas no se deben emplear ciertos antibióticos betalactámicos sensibles a las betalactamasas, como amoxicilina y ampicilina, e incluso tampoco es recomendable el uso de determinados macrólidos en aislados de *S. pyogenes* resistentes a la eritromicina. La trascendencia del efecto de clase es muy alta en los ámbitos en que se practica el tratamiento empírico.

En atención primaria más del 90% de los tratamientos de las infecciones respiratorias son de tipo empírico. Esto se debe a la benignidad de la mayoría de los procesos, así como a las dificultades diagnósticas. El tratamiento está basado entonces en la sospecha etiológica, la bibliografía y la experiencia personal.

Más del 95% de los tratamientos de infecciones respiratorias en la comunidad son empíricos. Se toma como base la experiencia mostrada con los marcadores de clase, que se marca con la concentración mínima inhibitoria al 90% (CMI₉₀). Con este parámetro pueden agruparse series de resultados, como los que se esquematizan en la figura 2. Para tres supuestos antibióticos *a*, *b* y *c*, de la misma clase y con el mismo punto de corte frente a una especie determinada, los resultados que se muestran en la figura pueden ser muy diferentes. El antibiótico *a* sería el más activo frente a muchas cepas, pero el rango de actividad se ex-

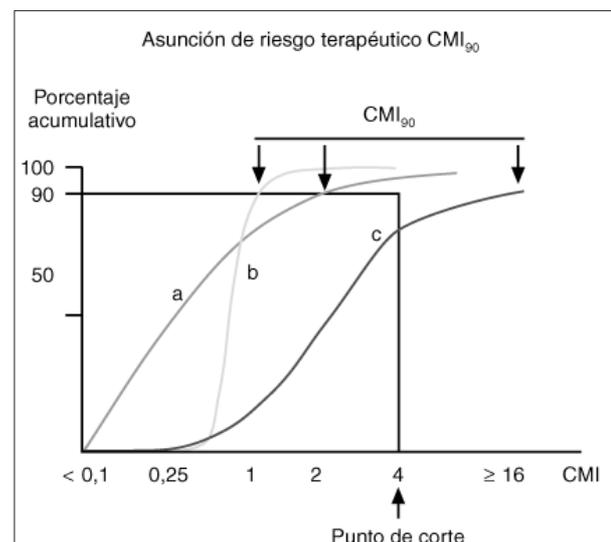


Figura 2. Tratamiento empírico en atención primaria.

tiende más allá del punto de corte, que indica la selección de cepas resistentes; sin embargo su CMI₉₀ (2 µg/ml, por debajo del punto de corte) permite contemplarlo como un buen tratamiento. El antibiótico *b* sería con este parámetro, el de elección, por presentar un rango estrecho, con tope en el punto de corte y CMI₉₀ de 1 µg/ml.

Por el contrario, el antibiótico *c* debería descartarse para el tratamiento empírico, pues, aunque algunas cepas sean muy sensibles, la CMI₉₀ queda fuera del punto de corte.

En función de la CMI₉₀ se prescribe un tratamiento empírico, con el cual se asumiría el 10% de riesgo terapéutico (cepas que no serían inhibidas por esta concentración), riesgo asumible en atención primaria donde las infecciones son generalmente leves y resueltas por las defensas orgánicas, además de las dificultades de contar eficazmente con el antibiograma.

Por lo tanto, la condición que tiene que presentar un antibiótico en atención primaria para ser utilizado como tratamiento empírico es que su CMI₉₀ esté por debajo del punto de corte del microorganismo probable sospechoso de producir la infección. Pero no sólo deben tenerse en cuenta los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, sino otros factores como la prevalencia y las resistencias de los patógenos frente a los antimicrobianos en el área geográfica determinada.

Diferentes estudios, tanto nacionales como internacionales relacionados con *S. pneumoniae*¹⁻⁴ muestran que los estudios de sensibilidad, como los de farmacodinamia⁵ descritos para la penicilina no se pueden extrapolar a todos los antimicrobianos pertenecientes al mismo grupo de familia. Estos estudios ponen de relieve el característico margen de sensibilidad bacteriana que presentan los antibióticos betalactámicos, y muestran la necesidad de distinguir entre las distintas sensibilidades a penicilina. De esta manera, los antimicrobianos betalactámicos son activos frente a las cepas sensibles a penicilina de *S. pneumoniae*; por el contrario, en el caso de las cepas resistentes a penicilina se observan notables diferencias, presentando dis-

tintos porcentajes de resistencia. Todo esto rompe con el tópico sobre el representante de clase, mostrándose las aminopenicilinas más activas que las cefalosporinas de tercera generación (fig. 3), aunque en ninguno de los 2 casos la resistencia a penicilina es significativa.

Hay que destacar, no obstante, la influencia de los puntos de corte, los cuales han aumentado para amoxicilina y amoxicilina-clavulánico recientemente según el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁶. ¿Por qué se ha producido este cambio de los puntos de corte?

Por consiguiente, el cambio en los puntos de corte de estos antimicrobianos no es una cuestión arbitraria, sino que se han de tener en cuenta los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, los resultados clínicos y las mejoras en la presentación de estos fármacos.

En conjunto, no hay que olvidar que la actividad de los antibióticos betalactámicos se afecta al aumentar la CMI de penicilina, pero no la de todos los agentes antimicrobianos por igual. De este modo, pueden establecerse varios grupos: un primer grupo con mayor actividad que la propia penicilina, como el caso de cefotaxima, ceftriaxona, amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, un segundo grupo con una actividad ligeramente superior a la de penicilina como cefuroxima y cefpodoxima, y un último grupo que tiene una actividad igual o inferior a la que presenta la penicilina, como el caso de cefixima y cefaclor. Debido a esta diferencia de actividad mostrada por los agentes betalactámicos, se discute sobre la posibilidad de que la penicilina no sea un marcador de referencia adecuado para evaluar la sensibilidad a *S. pneumoniae* frente a los distintos betalactámicos.

Sin embargo, en referencia a los macrólidos para *S. pneumoniae* presentan unas características y una actividad microbiológica bastante parecida, la actividad de la eritromicina y otros macrólidos, como azitromicina o claritromicina, prácticamente no varía. No hay diferencias entre los distintos estudios^{2,7} que corroboran la actividad comparable que presentan estos agentes antimicrobianos, como el llevado a cabo por Jacobs et al⁸, donde la actividad obtenida de los diferentes agentes macrólidos no representó ninguna variación significativa. Así, la actividad de eritromicina se puede extrapolar perfectamente a todos los demás antibióticos del mismo grupo, como también existe una correlación casi exacta entre la resistencia a eritromicina y penicilina, donde las cepas sensibles a eritromicina son prácticamente sensibles a penicilina (tabla 1). De esta manera, puede llegar a hablarse de un marcador de clase para dos grupos de familia, con la excepción de aminopenicilinas y de cefalosporinas de tercera generación, en las que se puede tomar como referencia a la eritromicina como marcador de la penicilina, y a esta misma como marcador de la eritromicina. Deben exceptuarse las aminopenicilinas y las cefalosporinas.

Como idea fundamental sobre el diferente significado de la resistencia de *S. pneumoniae* frente a los principales antibióticos de referencia, en neumococos resistentes a peni-

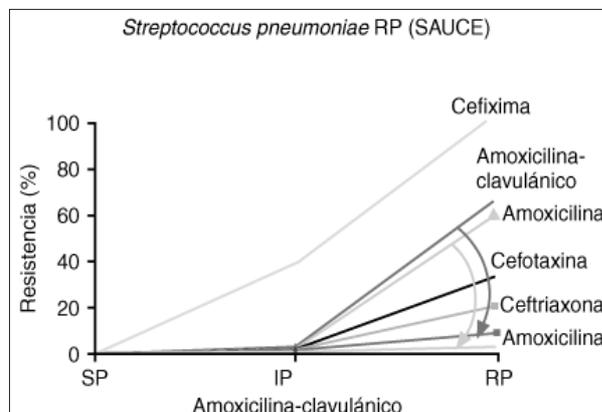


Figura 3. Actividad de varios agentes betalactámicos frente a *S. pneumoniae*.

cilina el marcador de grupo debe ser revisado. Cabe afirmar que el aumento de la CMI a penicilina repercute más sobre las cefalosporinas orales y los macrólidos (¿o es al revés?); sin embargo, las aminopenicilinas apenas se ven afectadas⁹, igualmente se ha observado que la resistencia de *S. pneumoniae* frente a la eritromicina implica, prácticamente siempre, resistencia a todos los macrólidos del grupo¹.

De la misma manera hay que destacar que la mayor parte de los estudios obtenidos en relación con *S. pneumoniae* no son extrapolables a los problemas planteados por *S. pyogenes*. Por eso mismo, todos los trabajos coinciden en que los aislados de *S. pyogenes* son sensibles a la penicilina y a todos los betalactámicos del grupo; en este caso, la penicilina sí actúa como representante de grupo. Por el contrario, aunque la resistencia a eritromicina en *S. pneumoniae* conlleva la resistencia a los demás macrólidos, en *S. pyogenes* no sucede lo mismo, sólo se destaca esta correlación con algunos macrólidos como son azitromicina, claritromicina y roxitromicina. Sin embargo, determinados macrólidos, como los de 16 átomos de carbono, entre ellos espiramicina y josamicina, expresan una actividad muy superior a la que tiene la eritromicina. Al igual ocurre con las lincosamidas, donde la clindamicina no presenta necesariamente la misma actividad que eritromicina¹⁰.

Estudios realizados por Bassetti et al¹¹ (tabla 2) muestran que no existe una correlación entre la actividad de la eritromicina, marcador de resistencia a *S. pyogenes*, y la actividad de determinados agentes antimicrobianos del mismo grupo o lincosamidas frente a aislados de este microorganismo resistentes a eritromicina, sobre todo los que presentan fenotipo M o MLS_B inducidos.

A diferencia de otros microorganismos que causan infecciones del tracto respiratorio, *H. influenzae* se ha convertido en un importante patógeno debido al incremento de las cepas productoras de betalactamasas, que son las responsables del aumento de resistencia de este microorganismo en los últimos años. Los resultados obtenidos en distintos estudios de sensibilidad de *H. influenzae*^{2,4,12} (tabla 3), ponen de manifiesto que todas las cepas resistentes a ampicilina son igualmente resistentes a todos los betalactámicos sensibles a las betalactamasas. Antes, todos los aislados eran sensibles a ampicilina; al aparecer cepas productoras de betalactamasas empiezan a desarrollarse resistencias a ampicilina y a todos los betalactámicos inestables a betalactamasas. Por lo tanto, con *H. influenzae* el efecto clase deja mucho que desear, no se deben extrapolar los resultados obtenidos a todos los agentes betalactámicos. Es necesario diferenciar las cepas productoras de betalactamasas, resistentes a ampicilina y cefalosporinas de primera generación. Por el contrario, son activas ampicilina más ácido clavulánico (inhibidor de betalactamasas), cefalosporinas de segunda (cefuroxima) y de tercera generación. Este asunto debe someterse a vigilancia por la existencia intrínseca que puede afectar a todos los betalactámicos.

TABLA 1. Actividad de varios agentes antimicrobianos del grupo de los macrólidos frente a *S. pneumoniae* (estudio SAUCE)

Antimicrobiano	Resistencia a penicilina (%)			Total resistencias (%)
	Sensible	Intermedio	Resistente	
Eritromicina	5,9	41,3	52,7	33,7
Claritromicina	5,2	44,1	49,5	30,5
Azitromicina	5,9	41,7	53,0	33,9

Tomada de Baquero et al¹.

TABLA 2. Actividad de varios agentes antimicrobianos frente a *S. pyogenes*

Antimicrobiano	Sensible a eritromicina	Resistente a eritromicina		
		Fenotipo M	Fenotipo MLS _B	
			Inducido	Const.
Eritromicina	0,25	32	64	> 128
Claritromicina	0,5	16	64	> 128
Azitromicina (miocamicina)	0,25	16	64	> 128
Clindamicina	0,5	1	1	> 128

Tomada de Bassetti et al¹³.

TABLA 3. Actividad de varios agentes antimicrobianos frente a *H. influenzae*

Antimicrobiano	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Sensibilidad (%)
Ampicilina	0,5	32	-71-
Amoxicilina-clavulánico	0,25	2	98
Cefaclor	2	16	87
Cefuroxima	0,5	4	96
Eritromicina	4	8	-ND-
Claritromicina	8	16	84

CMI: concentración mínima inhibitoria.
Tomada de Ramírez de Arellano et al¹⁴.

Otro aspecto destacable que debe tenerse en cuenta es la posibilidad de que la resistencia de *S. pyogenes* frente a los macrólidos pueda ser un indicador de resistencia en el área geográfica de *S. pneumoniae* frente a estos mismos antimicrobianos. Esta posibilidad se ha mostrado en un estudio llevado a cabo por Gómez-Lus et al¹³, de forma que la resistencia de uno de estos microorganismos a la eritromicina va a indicar la presencia de resistencia del otro patógeno frente a este fármaco. Esta asociación entre resistencias producidas por diferentes mecanismos genéticos, hace pensar en otras causas externas, como la correlación ecológica debido al consumo masivo de antibióticos^{14,15}. Ahora bien, todavía no se ha comprobado si el uso de macrólidos ha sido el desencadenante del aumento de resistencia a betalactámicos, como tampoco que el neumococo resistente a penicilina sea consecuencia del uso de

macrólidos. En nuestro país, los estudios de consumo y resistencia llevan realizándose durante pocos años¹⁶, apenas desde la década de los años ochenta, por lo que no está muy claro si la aparición de resistencias a penicilina se debe al consumo de macrólidos o al de otros betalactámicos como son las cefalosporinas orales, ya que ambos pueden desencadenar el desarrollo de resistencia a penicilina. En este punto cabe destacar que no existe una relación entre el consumo de aminopenicilinas y el aumento de resistencias a betalactámicos.

En el caso de las quinolonas, las tasas de resistencia de patógenos respiratorios frente a las mismas sigue siendo relativamente bajo, en particular frente a las modernas, pero hoy día su utilización puede llegar a desencadenar futuros problemas de resistencia. La prevalencia de aislados de *S. pneumoniae* resistentes a ciprofloxacino descrita en España, alcanza ya en la población adulta valores entre el 5 y el 6%; hay que destacar que estos antibióticos no están indicados en la edad infantil por lo que en niños no aparece de momento resistencia¹⁷. Pero si se rebaja en una concentración el punto de corte, se encontraría un número notablemente alto de aislados (7%) en los niños, al igual que se incrementaría el porcentaje de resistencia en la población adulta, lo cual sugiere su posible relación entre consumo y resistencia. Esto puede ser debido a que los neumococos resistentes puedan estar en adultos portadores, pudiendo infectar a los niños, o a que, si bien en España está prohibido el consumo de estos agentes antimicrobianos en la edad infantil, el consumo en esta edad es del 2% del total de las quinolonas.

En resumen, no parece lógico pensar que los distintos fármacos agrupados en la misma familia, basándose en su estructura química, posean una misma capacidad selectiva de resistencia, ya que son fármacos con muy distintas propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y microbiológicas. Por eso mismo, sería deseable por parte del médico una formación continuada a través de la experiencia y el manejo de las distintas familias de antimicrobianos, de forma que el tratamiento no se estableciese en función de los resultados obtenidos a partir del marcador de clase, sino teniendo en cuenta las características individuales de cada agente antimicrobiano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Trallero E, Fernández Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, Baquero F and the Spanish Surveillance Group For Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relations: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-3340.
2. Sahm DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thomsberry C. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 457-466.
3. Gomez-Lus ML, Calvo A, Valero E, Amores R, Laguna B. Preliminary results of a multicentric collaborative study to evaluate the activity of cefpodoxime against *S. aureus* and *S. pneumoniae*. *Congress of Chemotherapy. Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 99.
4. Felmingham D, Grüneberg RN, and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191-203.
5. Jacobs M, Appelbaum PC, Felmingham D, and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998/9: Comparative activity of β -lactam and macrolide antimicrobials against *S. pneumoniae* using pharmacodynamic (PK) breakpoints (BP). 3rd European Congress of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 107.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically-fifth edition. 2000; Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, Pa.
7. Doern GV, Brueggemann AB, Huynh H, Wingert E, Rhomberg P. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997-98. *Emerging Infect Dis* 1999; 5: 757-765.
8. Jacobs MR, Appelbaum PC, Felmingham D. 3rd European Congress of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 107.
9. Negri MC, Morosini MJ, Loza E, Baquero F. *In vitro* selective antibiotic concentrations of β -lactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 122-125.
10. Alos JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gomez-Garcés JL, and the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocomycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: Results of a Spanish multicenter study in 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 605-609.
11. Bassetti M, Manno G, Collida A, Ferrando A, Gatti G, Ugolotti E et al. Erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Italy. *Emerging Infect Dis* 2000; 6: 180-183.
12. Ramírez de Arellano E, Perea EJ, y Grupo Español de Estudio de la Actividad de Macrólidos sobre *Haemophilus influenzae*. Actividad comparada de diversos macrólidos sobre cepas de *Haemophilus influenzae*. *Rev Esp Quimioter* 2000; 135: 291-296.
13. Gomez-Lus R, Granizo JJ, Aguilar L, Bouza E, Gutierrez A, García de Lomas J, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*? *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3384-3386.
14. Aguilar L, García-Rey C, Giménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico. Un círculo no tan vicioso para algunos antibióticos. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 17-21.
15. Neeling AJ, Overbeek BP, Horrevorts AM, Ligtoet REJ, Goettsch WG. Antibiotic use and resistance of *Streptococcus pneumoniae* in The Netherlands during the period 1994-1999. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 441-444.
16. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 767-773.
17. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, and Spanish Group Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influences of different factors on prevalence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3481-3482.