

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Olga Rajas Naranjo

RESUMEN

Desde hace años, la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos habitualmente empleados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es un hecho común de distribución mundial, y nuestro país figura entre los de mayor incidencia. Los factores relacionados con la resistencia antibiótica, la mortalidad y la elección del antibiótico adecuado en las neumonías neumocócicas continúan siendo, aún hoy en día, objeto de controversia y debate.

En los últimos años hay una mayor inquietud por conocer hasta qué punto la resistencia antimicrobiana puede llegar a influir en la morbi-mortalidad de estos cuadros. Hasta el momento, datos de diferentes estudios abogan a pensar que pueden existir evidencias de que la probabilidad de fracaso terapéutico no aumenta en aquellas neumonías producidas por cepas de neumococo con CMI de hasta 1 µg/ml para penicilina; en el caso de aislados con CMI de 2-4 µg/ml, algunos resultados sugieren que no existe un aumento en la tasa de fracaso terapéutico, mientras que otros orientan hacia un aumento en la mortalidad o en la incidencia de complicaciones.

No obstante, la discusión permanece abierta, pues en pocos estudios se han tenido en cuenta importantes condiciones a la hora de valorar la evolución y la mortalidad final, como son, por una parte, la gravedad de presentación de la neumonía y, por otra, la concordancia entre el antibiótico empírico elegido y la susceptibilidad de la cepa neumocócica causante de la infección.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo, aun en pleno siglo XXI, la causa más frecuente de muerte de etiología infecciosa en los países desarrollados. Es una enfermedad de gran relevancia, no sólo por suponer un problema diagnóstico, sino también en lo que concierne a su manejo terapéutico; asimismo, la importante morbimortalidad que genera hace que esta entidad clínica constituya un problema sanitario grave.

Al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, los datos respecto a su incidencia se basan en estimaciones aproximadas. Los estudios más relevantes en nuestro país aportan datos de incidencia acumulada en torno a 1,6-2,3/1.000 habitantes⁽¹⁻³⁾ lo que supone un total de 53.000 hospitalizaciones al año, con un coste de 115 millones de euros. En otros países europeos, como Finlandia⁽⁴⁾, las cifras se sitúan en 14/1.000 habitantes entre los sujetos mayores de 65 años. En Estados Unidos se diagnostican un total de 4 millones de episodios anuales, que determinan de 485.000 a 1.000.000 de hospitalizaciones y un coste total de 5.000 millones de dólares⁽⁵⁾.

Streptococcus pneumoniae es el responsable de aproximadamente el 30-40% de las neumonías con documentación microbiológica⁽⁶⁾. Algunos trabajos indican que el neumococo está infradiagnosticado y que también es responsable de cerca de un tercio de las NAC que quedan sin un diagnóstico etiológico⁽⁷⁾. La mortalidad de la infección neumocócica oscila entre el 1-50% y, en el caso de la neumonía neumocócica bacteriémica (10-30%), sigue pro-

duciendo una mortalidad cercana al 15-20% de forma global y del 30-40%, concretamente en ancianos⁽⁸⁾. En conclusión, hoy por hoy, la neumonía neumocócica es responsable de más de un millón de muertes al año en todo el mundo, lo que implica que cualquier dificultad que surja en su tratamiento supone un problema de salud pública de primer orden.

El tratamiento antibiótico a administrar a un paciente con NAC se establece de forma empírica y, a la hora de pautarlo, debemos tener presentes los siguientes factores: la gravedad de los síntomas, la etiología más probable y, por último, la prevalencia de las resistencias de los microorganismos más frecuentes en nuestra área geográfica⁽⁹⁾.

Es bien conocido el problema que plantea la resistencia de los principales microorganismos respiratorios ante los antibióticos, no sólo en nuestro país, sino en todo el mundo. En España, y según los últimos estudios publicados, se mantienen unos niveles de resistencia a penicilina por parte del *S. pneumoniae*, entre el 35 y 50%, con disminución de las resistencias de alto nivel, y una resistencia a macrólidos entre el 25 y 40%^(10,11).

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE *S. PNEUMONIAE*

S. pneumoniae es un patógeno bacteriano extracelular típico, coco Gram-positivo, aerobio-anaerobio facultativo, inmóvil y no formador de esporas, que se dispone típicamente agrupado en parejas o cadenas cortas en un medio líquido. En placas agar-sangre forma colonias lisas, brillantes y umbilicadas, rodeadas por un halo verde de hemólisis alfa (produce alfa hemolisina, que degrada la hemoglobina). Su pared celular está compuesta por el peptidoglicano y ácidos teicoicos; además, posee una cápsula externa formada por unidades repetidas de polisacáridos complejos de elevado peso molecular, que se sintetizan en el citoplasma, se polimerizan por acción de transferasas de la membrana celular y permanecen anclados a la pared, formando así una cubierta externa mucoi- de que recubre toda la célula. Dicha cápsula es

lo que condiciona su virulencia (a excepción de las cepas no capsuladas). Hasta el momento y en función de las diferencias antigénicas en sus polisacáridos capsulares, se han identificado más de 90 serotipos de neumococo. Se considera que la cápsula es el determinante fundamental de la patogenicidad de los neumococos, siendo muy raras en pacientes inmunocompetentes las infecciones por cepas no capsuladas⁽¹²⁾. La resistencia a la penicilina parece vincularse de forma especial a los serotipos 6, 9, 14, 19 y 23⁽¹³⁾.

EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS NEUMOCÓCICAS. RECUERDO HISTÓRICO

Desde su descubrimiento, el neumococo ha sido un germen que ha despertado gran interés y, al poco tiempo de su aislamiento, ya se le relacionó con enfermedades como la meningitis, otitis media y, por supuesto, la neumonía, siendo aún hoy en día la etiología más frecuente de dichas entidades clínicas en prácticamente casi todos los grupos de edad.

Pocos años después de la introducción de la penicilina en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, se observó resistencia *in vitro* a la misma y, en 1943, se demostró en un modelo animal. Sin embargo, la resistencia clínica a este antibiótico no fue descrita hasta 22 años más tarde, momento en que unos investigadores norteamericanos consiguen aislar las dos primeras cepas de origen clínico con resistencia moderada a la penicilina. Dos años después, se documenta en Australia el primer aislamiento de neumococo en una muestra de esputo con significación clínica y concentración inhibitoria mínima (CMI) de penicilina de 0,6 µg/ml en un paciente con hipogammaglobulinemia. En el año 1974 se describe en Estados Unidos el primer caso clínico de meningitis por una cepa con CMI de 0,25 µg/ml en un paciente con anemia de células falciformes. Ya en esas fechas, las cifras de incidencia de resistencia moderada a la penicilina de *S. pneumoniae* en Nueva Guinea y Australia alcanzaban el 12%. Entre los años 1977-

80 se produce la verdadera explosión de la resistencia a la penicilina y es en Sudáfrica donde se comunica el aislamiento de cepas de neumococo con alto nivel de resistencia (CMI 4-8 µg/ml), obtenidas de pacientes con meningitis, bacteriemia, neumonía y empiema. No pasaría mucho tiempo hasta constatar la resistencia a otras familias de antibióticos (macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol...) como marcador acompañante de la resistencia a penicilina en, al menos, el 10% de los casos. A partir de entonces la resistencia a la penicilina y la resistencia múltiple son características del *S. pneumoniae* en muchos países de los cinco continentes⁽¹⁴⁾.

La resistencia antimicrobiana se correlaciona con serotipos específicos en el neumococo. Mas del 80% de los aislados resistentes se clasifican dentro de 6 serotipos (6A, 6B, 9V, 14, 19F, 23F). Todos ellos están asociados con infecciones en humanos y están representados en la vacuna neumocócica disponible actualmente. Los serotipos 1,3,4,5,7,11,15 y 18 raramente portan genes de resistencia^(12,15).

CONCEPTOS MICROBIOLÓGICO Y CLÍNICO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Las resistencias microbianas generan mucha confusión a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico ante una neumonía. El término resistencia, en sentido estricto, se refiere al comportamiento *in vitro* de un determinado antibiótico frente a un germen pero, además, conviene tener en cuenta al interpretar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), que también hay que valorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico elegido, así como el lugar concreto en el que debe actuar, el sitio donde se produce la infección. En este sentido, es fundamental tener presente la diferencia que existe entre los conceptos microbiológico y clínico de resistencia.

Concepto microbiológico

El nivel de resistencia es un concepto microbiológico relacionado con la CMI de la bacteria

in vitro, en el laboratorio. Es importante recordar que los puntos de corte de la CMI propuestos por el *National Committee for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS)⁽¹⁶⁾ para considerar un neumococo sensible, se seleccionaron según unos criterios determinados, teniendo en cuenta los cuadros clínicos más graves y de más difícil tratamiento, como son las meningitis neumocócicas. Dichos valores posteriormente se considerarían como referencia para cualquier localización de la infección. Así, se clasificó al *S. pneumoniae* según la CMI de la penicilina como sensible (CMI < 0,06 µg/ml), de sensibilidad intermedia (CMI 0,1-1 µg/ml) y resistente (CMI ≥ 2 µg/ml).

Concepto clínico

Por el contrario, el concepto clínico de resistencia alude, de una forma más específica, a la localización de la infección y a los niveles de antibiótico alcanzados tanto a nivel tisular como sérico, por lo que la CMI tiene un significado completamente diferente dependiendo de la infección que se está tratando. Ya se ha comentado que las definiciones de la NCCLS están basadas en los niveles de antibiótico alcanzados en el líquido cefalorraquídeo en casos de meningitis neumocócicas; en la meningitis, los niveles de penicilina obtenidos en el LCR son muy cercanos o menores que la CMI de cepas con resistencia intermedia o elevada y es ésta, precisamente, la causa de los fracasos terapéuticos⁽¹⁸⁾. En las neumonías neumocócicas el enfoque es distinto, los niveles de antibiótico alcanzados en el suero y en tejido pulmonar superan las CMI del microorganismo al no existir una barrera anatómica que delimite el foco infeccioso; además, la llegada del antibiótico al foco infeccioso puede estar más relacionada con factores farmacocinéticos y farmacodinámicos⁽¹⁹⁾. De este modo, una cepa con sensibilidad disminuida al antimicrobiano, se comportaría como un microorganismo sensible cuando produce una neumonía, pero probablemente eso no sea así cuando origina una meningitis⁽²⁰⁾ o una otitis media, donde están descritos fracasos tera-

TABLA 1. Modificaciones de las definiciones de susceptibilidad antibiótica del neumococo en las neumonías (NCCLS)⁽¹⁶⁾

	Año 1999			Año 2000			Año 2002		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penicilina	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2
Amoxicilina	≤ 0,5	1	≥ 2	< 2	4	≥ 8	< 2	4	≥ 8
Cefotaxima/ceftriaxona	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 1	2	≥ 4
Cefuroxima sódica	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1	≥ 2
Cefuroxima axetilo				≤ 1	2	≥ 4	≤ 1	2	≥ 4

(S: Sensible; I: Intermedio; R: Resistente).

Los valores numéricos de la tabla se refieren a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), expresados en µg/ml. Definen los estándares de susceptibilidad, resistencia intermedia y resistencia de alto nivel según las recomendaciones establecidas para cada año concreto por la NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) para la neumonía por *Streptococcus pneumoniae*⁽¹⁶⁾.

Las cifras marcadas con diferente color muestran los cambios para la amoxicilina efectuados en el año 2000, y los cambios para cefalosporinas de 3ª generación en el año 2002.

péuticos cuando el cuadro está producido por cepas no sensibles⁽¹⁷⁾.

En las diferentes recomendaciones que la NCCLS ha realizado en los últimos años⁽¹⁶⁾ y, en virtud a lo previamente expuesto, se han modificado los puntos de corte de las CMI para cefalosporinas de 3ª generación, según la infección sea o no meningea (manteniendo los antiguos baremos para las meningitis), y en la misma línea también se modificaron los de la amoxicilina (asumiendo que no debe utilizarse en la infección meningea). La NCCLS no ha cambiado los rangos para la penicilina aunque ésta ha sido una propuesta de los expertos⁽¹⁷⁾ (Tabla 1).

Se ha comprobado, en el caso de la neumonía neumocócica, que no existe una buena correlación entre el fracaso terapéutico y ésta categorización de susceptibilidad antibiótica a la penicilina⁽¹⁷⁾. Así, las infecciones neumocócicas (excepto las meningea) y en los niveles actuales de resistencia a penicilina/cefalosporinas, van a responder al tratamiento con dichos antibióticos. El concepto de disminución de la sensibilidad antibiótica

no se puede asociar automáticamente a fracaso clínico y, además, los puntos de corte (CMI) para cada antibiótico deben usarse dentro de un amplio concepto.

RESISTENCIAS BACTERIANAS. GENERALIDADES

A lo largo de las últimas décadas, las bacterias han mostrado su casi ilimitada capacidad para adaptarse a diferentes circunstancias, concretamente a la presión ecológica provocada por los diferentes antimicrobianos. Fleming ya observó que determinadas bacterias, como *Haemophilus influenzae*, eran resistentes de forma natural a la penicilina. Tras la introducción de las sulfamidas en 1935 y con su posterior difusión durante la Segunda Guerra Mundial, se comprobó que había bacterias que eran resistentes a su acción desde el inicio y que otras que mostraban sensibilidad inicialmente, después del contacto con el fármaco, se volvían resistentes^(21,22). En esos momentos ya se comprobó la estrecha relación entre la utilización de los antibióticos a dosis bajas y la aparición posterior de resistencias. Por enton-

ces describieron tales hechos Fleming, en relación con la resistencia de *S. pneumoniae* a las sulfamidas y, posteriormente, Chain, con la aparición de resistencias a la penicilina^(23,24).

Si nos centramos en el neumococo, este microorganismo ha desarrollado distintos mecanismos de resistencia frente a diversas familias de antibióticos; la más destacable por su relevancia en la práctica clínica es la resistencia frente a β -lactámicos (penicilina y derivados, y cefalosporinas) y a macrólidos, que han sido habitualmente los antibióticos más empleados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

En la aparición, evolución y diseminación de las cepas de neumococo resistentes a β -lactámicos están involucrados diferentes procesos, entre los que destacan: diseminación horizontal de los mosaicos de genes que codifican la resistencia, diseminación geográfica de los clones de neumococo y presión selectiva que ejerce el uso indiscriminado de antibióticos⁽²⁵⁾.

Todo empleo de antibióticos, ya sea apropiado o inapropiado, desencadena una respuesta bacteriana defensiva y, en consecuencia, la aparición de patógenos resistentes. Por ello, frente a los mecanismos de acción de los diferentes antibióticos, nos encontramos los mecanismos de resistencia que las bacterias desarrollan para protegerse de los mismos. Dicha resistencia puede ser de dos tipos:

1. Natural: condicionada por una serie de determinantes genéticos constantes en algunas especies.

2. Adquirida: bien por mutaciones (resistencia cromosómica), o bien por adquisición de plásmidos (resistencia plasmídica).

MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Mecanismos de resistencia a penicilina y cefalosporinas

El principal, aunque no exclusivo, mecanismo de resistencia del *S. pneumoniae* a los antibióticos β -lactámicos se debe a la alteración genética de las dianas moleculares de

dichos antibióticos⁽²⁶⁾, las PBP's (*Penicillin Binding Proteins*), que poseen una importancia fisiológica esencial como enzimas implicadas en la biosíntesis de la pared celular bacteriana. Las alteraciones en la estructura de una o varias PBP's determinan una pérdida de afinidad por la penicilina en grado variable, que podríamos denominar "resistencia relativa", pues aumentos de la dosis de antibiótico pueden incrementar la capacidad de fijación de la penicilina a dichas enzimas capsulares e inhibir parcial o totalmente el crecimiento bacteriano. Esas alteraciones se deben a mutaciones genéticas aparentemente estables y están mediadas cromosómicamente, pero no resultan en pérdida o ganancia de virulencia del neumococo, sino que simplemente condicionan una menor afinidad entre las PBP's y los β -lactámicos⁽²⁷⁾.

El mecanismo habitual de adquisición de resistencia a la penicilina por el neumococo es la capacidad de incorporar a su genoma, por episodios de recombinación, material genético exógeno (fragmentos de ADN que codifican PBP's resistentes) y reemplazar algunos de sus genes originales por genes homólogos de especies próximas o afines. De ese modo, las PBP's de las bacterias resistentes son un verdadero mosaico formado por fragmentos de genes autóctonos procedentes de sus propias PBP's naturales y otros adquiridos por la cepa, procedentes de otros *Streptococcus viridans* resistentes a través de trasposones^(12,15,27,28).

Por lo tanto, en el caso del neumococo, el antibiótico no es modificado ni destruido por hidrólisis, sino mal reconocido, de tal forma que no puede actuar correctamente. No está documentada hasta el momento la producción de β -lactamasas, por lo que la alteración estructural de las PBP's es un mecanismo de resistencia que no resuelven los inhibidores de las mismas^(12,15,29).

Nuevas presiones antibióticas o nuevos ciclos de transformación con otros *Streptococcus* resistentes, conducirán a la adquisición secuencial de nuevas alteraciones en las PBP's

que condicionarán nuevas resistencias o un aumento de los niveles previos. Hay múltiples evidencias sobre el papel que puede jugar la presión ejercida por los antimicrobianos en la selección de cepas resistentes. Así, parece que hay una correlación entre el mayor uso de penicilinas y/o cefalosporinas y la selección de cepas resistentes a dichos antibióticos⁽³⁰⁾.

Uno de los factores de riesgo más importantes en la aparición de cepas resistentes es la repetida exposición a concentraciones subóptimas de antibióticos. Los datos farmacocinéticos (que describen la relación entre las concentraciones séricas y tisulares del fármaco), y los efectos farmacodinámicos del mismo pueden ser muy útiles a la hora de diseñar pautas de tratamiento que minimizan la probabilidad de exposición de los patógenos a esos niveles de antimicrobianos⁽³¹⁾.

En el neumococo sensible a la penicilina se han caracterizado las siguientes PBP's: 1a, 1b, 2x, 2b y 3⁽³²⁾. El nivel final de resistencia dependerá de la acción conjunta de las diferentes PBP's, o, dicho de otro modo, el fenotipo de resistencia que expresa cada cepa depende del genotipo de todas las PBP's que intervienen⁽²⁸⁾. La resistencia afecta a todos los β -lactámicos, pero en diferente grado, dependiendo del nivel de interacción de cada fármaco con la PBP alterada. Cada β -lactámico tiene una afinidad máxima por una determinada PBP, siendo su fijación sobre esta diana privilegiada la responsable de un efecto antibacteriano concreto. A concentraciones débiles, cada β -lactámico tiene una actividad preferencial distinta respecto de cada una de las PBP's. La ampicilina y la amoxicilina proporcionan un ejemplo de la afinidad preferencial para 2 PBP's distintas: la amoxicilina tiene fijación electiva sobre la PBP 1a/1b y la ampicilina sobre la PBP3. De igual modo, las mutaciones en PBP 2x y 1a son esenciales en el fenómeno de resistencia a cefalosporinas, pero incrementan muy escasamente la resistencia a penicilina. Por el contrario, las mutaciones en PBP 2b son determinantes para el desarrollo de resistencias de alto nivel a peni-

cilina, pero no están implicadas en la resistencia a cefalosporinas. Los mutantes puros en PBP1a no modifican significativamente la resistencia a la penicilina, aunque pueden contribuir al desarrollo de altos niveles de resistencia cuando aparecen en combinación con otras variantes. De esta forma, mutaciones de la PBP1a más PBP2x más PBP2b deben ser consideradas cepas de alta resistencia a penicilina, con CMI muy superiores a cepas con variaciones aisladas en PBP2x y 2b⁽²⁸⁾.

Entre los aislados resistentes a penicilina, la actividad de las cefalosporinas de primera y segunda generación suele ser pobre, pero las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) generalmente mantienen una actividad adecuada.

Los neumococos resistentes a penicilina presentan, en mayor o menor grado, resistencia cruzada a todos los β -lactámicos: carbencilina, ticarcilina, aztreonam y cefalosporinas de 1^a, 2^a y 3^a generación. En efecto, ésta resistencia afecta a todos los β -lactámicos que tienen como diana las PBP1 y 3. Por el contrario, esta resistencia inducible no afecta al imipenem ni a otros derivados penémicos, que tienen como diana preferente a las PBP2. Esto parece deberse a la localización particular de las PBP2 dentro de la membrana citoplasmática o al hecho de que existe poca cantidad de PBP2 en una bacteria. Por ello, habitualmente los carbapenémicos son los β -lactámicos más eficaces frente a neumococo resistente a penicilina, y las cefalosporinas de 3^a-4^a generación son las cefalosporinas parenterales con mejor actividad incluso en este tipo de cepas⁽²⁹⁾.

En la misma medida en que el uso de antibióticos no penicínicos se ha incrementado, el neumococo ha desarrollado mecanismos de resistencia específicos frente a los mismos: alteraciones cromosómicas, mutaciones enzimáticas, aparición de genes codificados y de enzimas inductoras de transferasas... En todos estos casos se condiciona una resistencia absoluta en la que, a diferencia de la resistencia a los β -lactámicos, las modificaciones en la CMI

no permiten alterar su efectividad clínica. En este sentido, observamos que más del 70 % de los neumococos resistentes a penicilina tienen disminución de la sensibilidad frente a otros grupos de antibióticos^(29,33), por lo que se podría considerar que la resistencia a la penicilina es un marcador de resistencia a otros agentes antimicrobianos⁽³⁴⁾. Hay evidencias de asociación entre resistencia a penicilina y a fluorquinolonas⁽³⁵⁻³⁷⁾ y en nuestro país, además, por su elevada prevalencia, también a macrólidos^(36,38), con lo que el uso irracional de las fluorquinolonas favorecería a largo plazo la selección de cepas multirresistentes.

Los neumococos resistentes a 3 ó más clases de antibióticos se consideran multirresistentes. La resistencia a los antibióticos no β -lactámicos tiende a ser más común entre las cepas no susceptibles a penicilina⁽³⁹⁾. Las razones por las que el neumococo desarrolla resistencia simultánea a varias clases de antibióticos no están claras, pero algunos determinantes de resistencia se transportan juntos en el mismo trasposón. Hoy en día, el aislamiento de cepas de neumococo con resistencia múltiple de adultos y niños se ha documentado en todo el mundo^(32,35,39,40).

Mecanismos de resistencia a macrólidos

La resistencia a los macrólidos se puede producir por 2 mecanismos principales:

Alteración de la diana de acción del antibiótico

Es el resultado de una alteración en la subunidad 23S rRNA debido a la expresión de una metilasa-ribosomal anómala codificada por el gen *ermB*. Ello condiciona una resistencia de alto nivel, originando valores de CMI ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ para eritromicina, con resistencia cruzada a todos los macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, lincosamidas y estreptogramina B. Es el fenotipo de resistencia MLS_B⁽⁴¹⁾ predominante en Europa y Sudáfrica, y podría estar asociado a fracasos terapéuticos en los pacientes con neumonía neumocócica producida por cepas resistentes a eritromicina, al no

poder superarla aumentando la dosis de macrólido administrada^(42,43).

Bomba de eflujo activo

Está relacionado con un incremento de la actividad de la bomba de eflujo externo citoplasmático ATP- dependiente, codificada por el gen *mefA*. Confiere una resistencia de nivel bajo-intermedio (CMI 1-32 $\mu\text{g/ml}$ para eritromicina), que teóricamente podría ser compensado con un incremento de las concentraciones de macrólidos. Esta forma de resistencia no afecta a lincosamidas, a estreptograminas B ni a macrólidos de 16 átomos de carbono, pero sí presenta moderada resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos. Es el llamado fenotipo de resistencia M, mecanismo presente hasta en el 85 % de los neumococos resistentes a macrólidos en EE.UU. y en menos del 20 % de los aislamientos en Europa⁽⁴¹⁾.

Por otro lado, algunos nuevos macrólidos como los ketólidos (derivados semisintéticos de los macrólidos de 14 átomos de carbono) no muestran habitualmente resistencia cruzada con los macrólidos. Los ketólidos inhiben la síntesis proteica por unión reversible con el rRNA. La telitromicina, miembro de esta familia, conserva la actividad frente a casi el 100 % de los neumococos macrólidos-resistentes⁽²⁹⁾, además de mantener el resto de características antimicrobianas de los macrólidos. Sin embargo, ya se ha descrito algún caso de neumococo resistente a este antimicrobiano en aislados que eran resistentes a otros macrólidos⁽⁴⁴⁾.

La resistencia a macrólidos en el neumococo puede aparecer de forma aislada, pero ya hemos visto que habitualmente evoluciona en paralelo con la resistencia a penicilina. Así, estará presente en menos del 5 % de los neumococos sensibles y en el 48-70 % de los aislamientos con resistencia de alto nivel a penicilina (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$)⁽⁴¹⁾.

En los macrólidos el problema es común a toda la familia, es decir, la tasa de resistencia a la eritromicina es igual que la de los macró-

lidos más nuevos de la familia, como la claritromicina o la azitromicina.

Mecanismos de resistencia a quinolonas

Generalmente, las quinolonas inhiben la DNA-girasa bacteriana y la topoisomerasa IV, lo que dificulta los super-enrollamientos y la relajación del DNA, causando así la muerte bacteriana. Los mecanismos por los que el neumococo desarrolla resistencia a este grupo de antibióticos incluyen⁽⁴⁵⁾, por un lado, modificaciones a nivel de la diana de acción o bien, la mediación de una bomba de eflujo activo.

Alteraciones en la diana de acción del antibiótico

Es consecuencia de una mutación cromosómica en dos etapas, que afecta a los genes que codifican las subunidades ParC y ParE de la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*) o las subunidades GyrA y GyrB de la DNA-girasa (también conocida como Topoisomerasa II; *gyrA* y *gyrB*), ambas enzimas involucradas, respectivamente, en la síntesis y duplicación del genoma bacteriano^(14,46,47). La DNA-girasa es necesaria para la replicación del DNA y la topoisomerasa IV es esencial en la partición del DNA cromosómico replicado que permite el empaquetamiento dentro de la célula. La topoisomerasa IV es la diana para las quinolonas con actividad frente a microorganismos Gram-positivos, incluyendo *S. aureus* y *S. pneumoniae*, aunque algunas quinolonas pueden tener como diana preferencial a la DNA girasa⁽⁴⁸⁾.

La mutación puede afectar inicialmente a *parC* o a *gyrA* y determinar una disminución de la sensibilidad a quinolonas (CMI a ciprofloxacino de 4-8 µg/ml). Una segunda mutación que afecte al gen que codifica la subunidad no implicada inicialmente (*parC* o *gyrA*), va a condicionar el desarrollo de una resistencia de alto nivel (CMI de 16-64 µg/ml a ciprofloxacino), especialmente cuando hay una combinación de ambas mutaciones^(29,32,49).

Las nuevas quinolonas (gatifloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino...), debido a su mayor

actividad ante la topoisomerasa IV y la DNA-girasa, incluso ante microorganismos con una única mutación en la subunidad *parC*, van a permanecer sensibles, pero puede no ocurrir lo mismo en el caso de levofloxacino. Con esta última quinolona se han descrito casos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento en monoterapia^(49,50).

Bomba de eflujo

Este mecanismo probablemente desempeña un papel menos importante en la susceptibilidad reducida a algunas de las nuevas fluorquinolonas⁽⁵⁵⁾ y por ello resulta en un nivel de resistencia bajo (incrementos en la CMI de 2-4 veces). En el neumococo, está mediado por una proteína de eflujo, la PmrA⁽⁵¹⁾.

En el caso de las fluorquinolonas, además de ser posible la adquisición de una cepa de neumococo resistente de otra persona (resistencia primaria), ésta puede desarrollarse durante el tratamiento o bien 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 fluorquinolonas 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^(55,56).

FACTORES DE RIESGO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Conocer los factores de riesgo de NAC por neumococo resistente puede ayudar a controlar la extensión de estas cepas y es, además, muy importante a la hora de elegir un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

Factores de riesgo de resistencia a penicilina

Los factores que con más frecuencia se asocian con la resistencia a la penicilina⁽⁵²⁾ se han agrupado en: consumo previo de antibióticos, hospitalización durante los 3-6 meses previos, adquisición nosocomial de la infección, epi-

sodios de neumonía durante el año anterior, severidad de presentación de la neumonía, edad menor a 5 años o mayor de 65, alcoholismo, enfermedad no invasiva, raza blanca, convivencia en comunidades cerradas, sospecha de aspiración, exposición a niños en guarderías y presencia de enfermedades crónicas subyacentes (fundamentalmente la EPOC)^(10,33,42,53-55). En un estudio multicéntrico realizado en Francia⁽⁵⁶⁾, también se incluyeron como factores de riesgo para padecer una neumonía por neumococo resistente: edad inferior a 15 años, el aislamiento de los microorganismos del tracto respiratorio superior y la infección por VIH⁽¹⁰⁾ (Tabla 2).

Factores de riesgo de resistencia a macrólidos

Están menos estudiados los factores relacionados con la resistencia a eritromicina, aunque hasta el momento se han descrito: la edad inferior a 5 años, la adquisición nosocomial de la infección, la raza blanca, los ingresos hospitalarios previos y la resistencia a la penicilina^(10,57,58) (Tabla 3).

Factores de riesgo de resistencia a quinolonas

Para la resistencia a quinolonas se han establecido como factores de riesgo: la exposición previa a las mismas, edad avanzada, estancia en residencias, adquisición nosocomial de la infección, aislamiento en esputo, resistencia a la penicilina y EPOC^(42,37). En función de estos datos, se ha sugerido que, al igual que la nasofaringe es el principal reservorio de neumococos resistentes a la penicilina y macrólidos, los bronquios de los ancianos con EPOC podrían serlo de cepas de neumococos resistentes a fluorquinolonas⁽⁵⁷⁾ (Tabla 3).

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

En los últimos tiempos, una constante en nuestra práctica clínica habitual es intentar conocer hasta qué punto las resistencias antibióticas están implicadas en la morbi-mortalidad de la

TABLA 2. Factores de riesgo de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina ^(10,33,42,53-56)

Factores de riesgo de S. pneumoniae resistente a penicilina

- Administración previa de β -lactámicos
- Origen nosocomial
- Infección por HIV
- Neumonías en el año previo
- Contacto con niños de guarderías
- Hospitalización previa
- Alcoholismo
- Enfermedad no invasiva
- Aislado procedente de muestra respiratoria
- Presencia de dos o más comorbilidades
- Edad < 5 y > 65 años
- Convivencia en comunidades cerradas
- EPOC
- Raza blanca
- Sospecha de aspiración
- Presentación grave de la neumonía

neumonía neumocócica. Actualmente, la relevancia clínica de la resistencia *in vitro* a los β -lactámicos en esas infecciones no está clara aún y, por ello, no disponemos de una normativa *gold standard* en el tratamiento de la neumonía por neumococo resistente^(17,20).

De manera genérica y a modo de resumen inicial, si revisamos la literatura⁽¹⁷⁾, existen evidencias de que la probabilidad de fracaso terapéutico no aumenta en las neumonías causadas por cepas neumocócicas con CMI < 1 μ g/ml para penicilina⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. En cepas con valores de CMI de 2-4 μ g/ml, algunos datos sugieren que no hay incremento en los índices de fracaso

TABLA 3. Factores de riesgo de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos y quinolonas

Factores de riesgo de S. pneumoniae resistente a macrólidos^(10,57,58)

- Edad inferior a 5 años
- Adquisición nosocomial de la neumonía
- Raza blanca
- Ingresos hospitalarios previos
- Resistencia a la penicilina

Factores de riesgo de S. pneumoniae resistente a quinolonas^(57,42)

- Exposición previa a quinolonas
- Edad avanzada
- Domicilio institucionalizado
- Adquisición nosocomial de la infección
- Aislamiento de la cepa en esputo
- Resistencia a la penicilina
- EPOC

terapéutico^(62,65) mientras, que otros apuntan a un incremento en la mortalidad⁽⁶³⁾ o en la incidencia de complicaciones⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Afortunadamente, la neumonía neumocócica producida por cepas con CMI superiores a 4 µg/ml todavía no es muy frecuente. En Estados Unidos, alrededor de dos tercios de los neumococos resistentes a penicilina tienen una CMI de 2 µg/ml y la gran mayoría del tercio restante tiene una CMI de 4 µg/ml⁽²⁵⁾. En nuestro país, el porcentaje de estos casos también es bajo^(10,67) (0,5 y 6,5 %, respectivamente, para valores de 4 µg/ml y ningún caso de 8 µg/ml en ambos estudios).

Hay dos importantes cuestiones que influyen poderosamente a la hora de responder a la pregunta planteada: por una parte, la gravedad de presentación de la neumonía y, por otra, la adecuación del tratamiento empírico. Sobre todos estos temas, en los últimos años varios autores han realizado importantes aportaciones. Pallarés et al.⁽⁵⁹⁾ refieren una mayor mortalidad entre los pacientes con resistencia a la penicilina; sin embargo, esta diferencia

desaparece al ajustar el modelo con otros factores predictivos de mortalidad. Los autores estudiaron el efecto de la resistencia a penicilina y cefalosporinas sobre la mortalidad en 504 pacientes con neumonías neumocócicas demostradas, y comprobaron que los niveles habituales de resistencia antibiótica no se asociaban a un incremento en la mortalidad de pacientes con neumonía neumocócica grave. Ewig et al.⁽⁵⁴⁾ analizan de forma prospectiva a 101 pacientes consecutivos con neumonía neumocócica adquirida en la comunidad y hospitalizados y refieren una mortalidad del 15 % en pacientes con algún tipo de resistencia, frente a un 6 % en pacientes con cepas sensibles. No obstante, ningún tipo de resistencia se asoció finalmente de forma significativa a la mortalidad. La mortalidad relacionada en presencia de tratamiento antimicrobiano discordante fue del 12 % en comparación con el 10 % si el antibiótico era concordante (RR:1,2; IC95 [0,3-5,3]; p:0,67), lo que indica que no hay un exceso de mortalidad debido a un tratamiento aparentemente inapropiado. Los autores concluyen que la evolución de los pacientes no se vio afectada de forma significativa por la resistencia y confirman así los resultados de estudios previos. Turett et al.⁽⁶⁴⁾, en un estudio retrospectivo sobre neumonías bacteriémicas, con una elevada prevalencia de pacientes con infección por VIH, encuentran en el análisis multivariado que las resistencias a la penicilina de alto nivel fueron un factor independiente relacionado con la mortalidad, además de edad avanzada, enfermedad severa, infiltrados pulmonares multilobares y/o derrame pleural y factores raciales. También analizaron si el paciente recibía tratamiento activo para la cepa de neumococo, pero esta variable (adecuación del tratamiento) no fue significativa con respecto a la mortalidad (p:0,11). Metlay et al.⁽⁶⁸⁾, en un estudio retrospectivo sobre 192 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica (23 % de los cuales presentaban algún tipo de resistencia del neumococo a la penicilina), valoran la gravedad de presentación de la neumonía utilizando una versión modificada del

original *Pneumonia Severity Index* (PSI)⁽⁶⁹⁾ y analizan, asimismo, el grado de concordancia del antibiótico administrado de forma empírica durante las primeras 48 horas con la sensibilidad de la cepa de neumococo aislada. Los pacientes infectados con cepas no susceptibles a la penicilina mostraron un mayor índice de severidad de la infección en el momento del ingreso, con mayor riesgo de infecciones supurativas y mortalidad intrahospitalaria; sin embargo, la mortalidad no fue significativa tras su ajuste con la gravedad de presentación. Sólo un pequeño grupo de pacientes recibió tratamiento antibiótico no concordante con la sensibilidad de la cepa aislada; sin embargo, los parámetros de seguimiento analizados no mostraban diferencias con respecto a los pacientes con tratamiento concordante, por lo que este factor no fue significativo en el seguimiento.

Hasta aquí comprobamos cómo el pronóstico de la neumonía neumocócica con β -lactámicos no parece diferir ya sea causada por una cepa sensible o resistente^(17,59,70,71).

Sin embargo, posteriormente Feikin et al.⁽⁶⁰⁾ estudiaron los factores epidemiológicos que afectaban a la mortalidad de la neumonía por neumococo en casi 600 pacientes hospitalizados y encontraron que la mortalidad se asociaba con la edad, enfermedades subyacentes, raza asiática y residencia en una comunidad local diferente. No encontraron una asociación significativa con la resistencia a la penicilina o a la cefotaxima en el análisis multivariado; sin embargo, cuando excluían las muertes durante los cuatro primeros días de ingreso, la mortalidad sí estaba significativamente asociada con CMI a penicilina superiores a 4 $\mu\text{g/ml}$ (OR 7,1) y CMI a cefotaxima superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$ (OR 5,9). Dichos datos sugieren que la resistencia de alto nivel podría estar asociada a una evolución adversa. Precisamente la no selección de pacientes con neumococo resistente a penicilina y CMI $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ es una limitación de los otros estudios, aunque tal como se ha observado en nuestro país^(10,67) el porcentaje de estos casos (6,5 y 0,5 %, res-

pectivamente, para valores de 4 $\mu\text{g/ml}$ y ningún caso de 8 $\mu\text{g/ml}$ en ambos estudios) es aún pequeño.

Más recientemente, Yu et al.⁽⁷²⁾ no pudieron demostrar que la resistencia a la penicilina afectara al pronóstico de 844 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica. La mortalidad, el tiempo hasta la defervescencia y la frecuencia de complicaciones supuradas, no fueron estadísticamente diferentes entre los infectados por cepas sensibles a la penicilina o los infectados por neumococos resistentes.

En el estudio de Aspa et al.⁽¹⁰⁾ sobre 638 NAC por neumococo ocurridas en España entre 1999 y 2000, los factores de riesgo independientes de NAC por neumococo resistente a la penicilina (incluyendo cepas intermedias y resistentes) fueron la enfermedad pulmonar crónica (OR 1,44), la infección por VIH (OR 1,98), la hospitalización previa en los tres meses anteriores (OR 1,69) y la sospecha de aspiración (OR 2,12), mientras que los de NAC neumocócica resistente a eritromicina (y, presumiblemente a todos los macrólidos) fueron la hospitalización en los tres meses previos (OR 1,89) y la resistencia del aislado a la penicilina (OR 15,85). Las cifras de resistencia encontradas en este estudio multicéntrico, con los criterios de la NCCLS de enero de 2002⁽¹⁶⁾ figuran recogidas en la tabla 4.

Si bien en este estudio⁽¹⁰⁾, en el análisis multivariante, el nivel de sensibilidad a la penicilina tampoco mostró asociación con la mortalidad, sí se pudo demostrar, a diferencia de estudios previos⁽⁶⁸⁾, que la coagulación intravascular diseminada, el empiema o la bacteriemia eran significativamente más frecuentes en pacientes con neumonía neumocócica producida por una cepa sensible a la penicilina. Según estos datos, se podría avanzar la hipótesis de que, a mayor nivel de resistencia, el neumococo presenta menor poder infectivo, lo que puede reflejar el coste biológico que las mutaciones que condicionan la resistencia generan en el comportamiento de la bacteria⁽¹⁰⁾.

A la vista de lo expuesto, hasta el momento, no se ha podido demostrar de una forma

TABLA 4. Susceptibilidad antibiótica de las 638 cepas neumocócicas aisladas en España (Enero 1999-Abril 2000)⁽¹⁰⁾

Antibióticos testados	Sensibilidad antibiótica		
	Susceptible	Intermedio	Resistente
Amoxicilina	94,7 [92,6-96,3]	3 [1,8-4,6]	2,4 [1,32-3,8]
Penicilina	64,3 [60,5-68]	25,5 [22,2-28,9]	10,2 [7,8-12,5]
Eritromicina	72,6 [69,1-76]	---	27,4 [24-30,9]
Cefotaxima	97,2 [95,6-98,3]	2,5 [1,44-4,04]	0,3 [0,04- 1,13]
Cefuroxima	68 [66,4-71,6]	3,1 [1,9-4,8]	28,8 [25,3- 32,4]
Imipenem	73,7 [70,3-77,1]	22,1 [18,9- 25,3]	4,2 [2,8- 6,1]
Vancomicina	100	---	---
Teicoplanina	100	---	---
Levofloxacino	99,4 [98,4-99,8]	---	0,6 [0,2- 1,6]
Trovafloxacino	99,4 [98,4-99,8]	---	0,6 [0,2- 1,6]
Tetraciclina	68,5 [64,9-72,1]	0,8 [0,25-1,8]	30,7 [27,1- 34,3]
Cloranfenicol	82 [79-85]	---	18 [15- 21]

Datos expresados como % y [CI 95 %].

S: Sensible; I: Intermedio; R: Resistente.

Puntos de corte de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para *Streptococcus pneumoniae* (µg/ml), según criterios interpretativos de la National Committee for Laboratory Standards (NCCLS) (16):

Amoxicilina [S ≤ 2; I:4; R ≥ 8]; Penicilina [S ≤ 0,06; I: 0.12-1; R ≥ 2]; Eritromicina [S ≤ 0,25; I:0.5; R ≥ 1]; Cefotaxima [S ≤ 1; I:2; R ≥ 4]; Cefuroxima [S ≤ 0,5; I:1; R ≥ 2]; Imipenem [S ≤ 0,12; I: 0,25-0,5; R ≥ 1]; Vancomicina [S ≤ 1]; Teicoplanina [S ≤ 1]; Levofloxacino [S ≤ 2; I: 4; R ≥ 8].

Trovafloxacino [S ≤ 1; I:2; R ≥ 4]; Tetraciclina [S ≤ 2; I: 4; R ≥ 8]; Cloranfenicol [S ≤ 4; R ≥ 8].

(Modificado de (10): Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain J, Fenoll A, Celis R, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 2004;38(15):787-98).

fehaciente una peor evolución en los pacientes con infecciones no meningéas por cepas de neumococo resistentes a penicilina, al menos cuando la CMI a penicilina es menor de 1 µg/ml. En pocos estudios se han tenido en cuenta importantes variables de confusión a la hora de valorar la evolución y la mortalidad final, como son la gravedad de presentación de la neumonía y la concordancia entre el antibiótico elegido y la susceptibilidad de la cepa causante de la infección. La conclusión

final es que no se ha demostrado de forma convincente que las resistencias estén relacionadas con un aumento en la mortalidad, una vez que se eliminan los factores relacionados con la gravedad inicial de presentación o con las comorbilidades asociadas. Por tanto, con niveles de resistencia inferiores a 4 µg/ml, los β-lactámicos a dosis elevadas son una adecuada opción terapéutica⁽¹⁷⁾. No existen datos suficientes por el momento que apoyen el uso de esta familia de antibióticos fren-

te a aislamientos con CMI ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$. En consecuencia y considerando la definición actual de resistencia, en la mayoría de los estudios no se pueden establecer el impacto real de dichas cepas resistentes sobre la evolución de la enfermedad. Llegados a este punto, es lógico que desde el *Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Group*⁽¹⁷⁾ se recomienda modificar los puntos de corte antes de hablar de resistencia del neumococo a la penicilina en la neumonía neumocócica, con la sensata propuesta de establecer como sensibles las cepas neumocócicas con CMI < 1 $\mu\text{g/ml}$, de sensibilidad intermedia si la CMI es 2 $\mu\text{g/ml}$ y resistentes si la CMI es ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

CONSECUENCIAS TERAPÉUTICAS

La mayor dificultad se plantea a la hora de elegir el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* con niveles de resistencia a penicilina superiores a 4 $\mu\text{g/ml}$, debido a la falta de datos concluyentes. Dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se acepta generalmente que dosis elevadas de β -lactámicos o fluorquinolonas (activas contra gérmenes Gram positivos), son todavía drogas seguras para usarlas cuando tratamos una neumonía neumocócica. Además, cuando existe una disminución de la sensibilidad antibiótica *in vitro*, observamos que la mayor parte de los pacientes se pueden seguir curando con penicilina u otros β -lactámicos, pues la resistencia a la penicilina está lejos de lo que podríamos considerar como total, al menos mientras persistan los niveles de resistencia actuales.

β -lactámicos

En el caso de los β -lactámicos, es bien conocido que la mejor eficacia se consigue cuando la concentración de fármaco libre a nivel tisular se mantiene por encima de la CMI del microorganismo durante un tiempo que sea al menos el 40-50 % del intervalo entre dosis (T > 40 % CMI)⁽¹⁹⁾. Esto se puede conseguir, en el caso del neumococo resistente con CMI de 2 $\mu\text{g/ml}$, empleando dosis de 8-15 millones de unidades de penicilina /día, divi-

da en 6 dosis (100.000-300.000 U/kg/día), también con ampicilina (100-300 mg/kg/día), amoxicilina (1 g /8 h), cefotaxima (100-300 mg/kg/día), ceftriaxona (2-4 g/día) y cefepime (6 g/día) obteniendo niveles que superan con claridad el T > 40 % CMI del neumococo resistente a penicilina^(19,73). Por tanto, con niveles de resistencia inferiores a 4 $\mu\text{g/ml}$ los β -lactámicos a las dosis referidas son una adecuada opción terapéutica. No existen datos suficientes que apoyen el uso de esta familia de antibióticos frente a aislamientos con CMI de penicilina ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$, como tampoco está demostrado que con la infusión intravenosa continua de los β -lactámicos se consiga una mayor eficacia terapéutica⁽⁷⁴⁾.

Macrólidos

Otra alternativa terapéutica son los macrólidos. Sin embargo, conviene recordar que en nuestro país el nivel de resistencia de *S. pneumoniae* a esta familia de antimicrobianos se sitúa en torno al 25-40 %^(10,11,67). En el trabajo de Lonks et al.⁽⁴³⁾, de un total de 316 casos, el 15 % de las bacteriemias fueron resistentes a macrólidos. La resistencia a macrólidos en el neumococo puede aparecer de forma aislada pero, habitualmente, evolucionan en paralelo con la resistencia a la penicilina; ya hemos comentado previamente que estará presente en menos del 5 % de los neumococos sensibles y en el 48-70 % de los aislamientos con resistencia a la penicilina (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$)⁽⁴¹⁾.

Por ello, en principio este grupo de antibióticos no constituyen una alternativa para el tratamiento del neumococo resistente a penicilina salvo que el estudio de sensibilidad indique lo contrario. Algunos autores^(17,41), sin embargo, consideran que pueden ser útiles en casos de resistencia de bajo nivel a macrólidos, aprovechando sus propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (actividad tiempo dependiente la eritromicina, concentración dependiente la azitromicina), con buena penetración a nivel del parénquima pulmonar inflamado, pero no existe suficiente bibliografía que lo apoye de forma inequívoca⁽⁴¹⁾.

Además, se han referido fracasos clínicos al emplear un tratamiento con macrólidos en pacientes con neumonía neumocócica^(75,76) y aparición de bacteriemia por neumococos resistentes a eritromicina durante el tratamiento con este antibiótico⁽⁴³⁾. Por tanto, la NAC por *S. pneumoniae* tratada en monoterapia con esta familia de antibióticos ha de ser seguida de forma especial e, incluso, se debería evitar su uso en los episodios graves.

En los pacientes con NAC leve, que permitan realizar un tratamiento ambulatorio, disponemos en la actualidad de un ketólido, la telitromicina, con buena actividad frente a neumococo resistente a β -lactámicos y macrólidos⁽²⁹⁾. No obstante y al igual que en el resto de antimicrobianos, también se han descrito ya casos de resistencia en cepas resistentes al resto de macrólidos⁽⁴⁴⁾.

Fluorquinolonas

En relación con las fluorquinolonas, a pesar de haber aumentado en los últimos años, el nivel de resistencia del neumococo frente a ellas se mantiene todavía en niveles relativamente bajos^(10,35,77) y se observa fundamentalmente en cepas con alto nivel de resistencia a la penicilina. Además, las nuevas fluorquinolonas son más eficaces frente a neumococo con sensibilidad disminuida frente a β -lactámicos, aunque se han descrito casos de desarrollo de resistencia durante el tratamiento con levofloxacin^(37,49,50).

De entre las nuevas fluorquinolonas, su actividad *in vitro* frente a neumococo por orden decreciente es la siguiente: gemifloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, esparfloxacino y levofloxacino, aunque solamente esta última permite el uso intravenoso.

No obstante, conviene tener muy presente el riesgo de que el uso masivo de fluorquinolonas se acompañe de un incremento de resistencias frente a esta familia de antibióticos^(78,79).

Otras alternativas

Si la evolución de la neumonía no es buena con las opciones anteriores, recurriremos

a alguna de las siguientes alternativas: imipenem, combinación de cefalosporinas de 3ª generación y glicopéptido o levofloxacino; linezolid. Vancomicina y linezolid son, hasta el momento, terapéuticas uniformemente activas frente a este microorganismo, aunque la experiencia clínica existente es aún escasa^(29,32).

De todas formas, la mayor dificultad se plantea a la hora de elegir el tratamiento de la NAC por *S. pneumoniae* con niveles de resistencia superiores a 4 μ g/ml, debido a la falta de datos concluyentes.

Tratamientos combinados

Existen algunos trabajos que señalan posibles ventajas de la terapia de combinación en la neumonía neumocócica grave⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. Uno de los más relevantes inicialmente fue el publicado por Waterer et al.⁽⁸¹⁾, un trabajo retrospectivo sobre 225 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica; 99 de los pacientes reciben tratamiento con un solo antibiótico efectivo, 102 reciben dos antibióticos efectivos y 24 reciben tres antibióticos efectivos para la cepa aislada. La mortalidad en el grupo de los pacientes con monoterapia fue significativamente más alta que en los pacientes tratados con dos antibióticos. Tras el análisis multivariado, el tratamiento con un solo antibiótico continuó siendo un factor independiente de mortalidad. Todas las muertes tuvieron lugar en pacientes que pertenecían a las clases de mayor riesgo, según la escala PSI⁽⁶⁹⁾.

En este sentido, en los estudios posteriores de Brown et al.⁽⁸²⁾ y de Martínez et al.⁽⁸⁰⁾, se observó que la morbimortalidad de los pacientes con NAC por neumococo fue menor cuando se empleó en su tratamiento la asociación de un β -lactámico y un macrólido, que cuando se hizo monoterapia. Incluso Sánchez et al.⁽⁸³⁾, encuentran que, en comparación con otros macrólidos, la combinación con azitromicina podría tener mejores resultados. Sin embargo, existen importantes limitaciones en estos trabajos (retrospectivos, exclusión de los pacientes más graves, prospectivos sin control doble ciego...) que hacen que sus resultados

deban tomarse con cautela. Hasta que no se realicen nuevos estudios aleatorizados, no existirán datos suficientes que permitan ser categóricos sobre la utilidad clínica de la combinación de antibióticos en la NAC grave.

CONCLUSIONES

Dentro de los objetivos del tratamiento antibiótico, no sólo debemos tener en mente la erradicación del germen responsable de la infección, sino que hay que intentar evitar a largo plazo la aparición de los mecanismos de resistencia que dichos patógenos desarrollan para su propia defensa. Este último fenómeno está en relación, probablemente entre otros, con la presión antibiótica ejercida por la presencia de concentraciones séricas de antibiótico relativamente bajas, subóptimas, que si bien pueden contribuir a erradicar el patógeno causante de la neumonía, condicionan la selección de mutantes resistentes entre la flora orofaríngea, donde el fármaco no alcanza concentraciones suficientemente altas. En estas circunstancias, estas cepas mutantes que poseen un cierto grado de resistencia al fármaco, son favorecidas y tienden a dominar la población. De esta población con bajo nivel de resistencia se seleccionarán progresivamente gérmenes con niveles cada vez más elevados.

Es importante, por ello, insistir en que una de las estrategias más importantes que tenemos a nuestro alcance como clínicos para prevenir la aparición de resistencias microbianas es reducir o minimizar el tiempo en que dichos niveles subóptimos del antibiótico están presentes, para lo cual será imprescindible un adecuado manejo de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los mismos.

Hay que valorar también y tener en cuenta medidas de control de la infección y el uso racional, juicioso y responsable, de los antibióticos evitando, en la medida de lo posible, su utilización innecesaria tanto dentro como fuera de los hospitales, pues todo ello en conjunto constituye la mejor defensa para evitar

la emergencia y diseminación posterior de resistencias. En España, a pesar de nuestras altas cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos “tradicionales”, no hemos conseguido no incrementarlas durante la última década^(10,84).

Por último, insistir en la importancia de los estudios de vigilancia epidemiológica⁽⁸⁵⁾, que juegan un papel fundamental a la hora de valorar el patrón local de resistencias así como sus fluctuaciones, lo que nos permite ajustar de una forma más precisa el tratamiento antibiótico cuando nos enfrentamos a nuestros pacientes con neumonía; no olvidemos que ellos son los últimos beneficiarios de todas las estrategias que los clínicos establezcamos en nuestra práctica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos de Unamuno C, Llorente San Martín MA, Carandell Jäguer E, Gutiérrez García M, et al. Lugar de atención, etiología y tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad de Palma de Mallorca. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 290-4.
2. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
3. Pachón J, Alcántara J, Cordero E, Lama C, Rive-ro A. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 350-7.
4. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96: 313-20.
5. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
6. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
7. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the

- leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 385-90.
8. Whitney C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.
 9. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 457-66.
 10. Aspa J, Rajas O, Rodríguez de Castro F, Blanquer J, Zalacain J, Fenoll A, et al. Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004; 38(15): 787-98.
 11. Baquero F, García-Rodríguez J, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 1,113 *S. pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results a multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-9.
 12. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 5^a edition. 2000. p. 2128-47.
 13. Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotipe distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56-60.
 14. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
 15. Chenoweth CE, Saint S, Martínez F, Lynch JP III, Fendrick AM. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: implications for patients with community-acquired pneumonia. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1161-8.
 16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that grow aerobically; approved standard. NCCLS 2002; supplemental tables. M100-S12(M7-A5): 1-20.
 17. 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: a report from the Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-408.
 18. Musher DM. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to β -lactam antibiotics. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2538-44.
 19. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10.
 20. Kaplan SL, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 628-44.
 21. Woods D. The biochemical mode of sulphonamide drug. *J Gen Microbiol* 1962; 29: 687-702.
 22. Coburn AF YD. The epidemiology of haemolytic *Streptococcus* during World War in the United States Navy. Baltimore, Williams & Wilkins, 1949.
 23. Maclean IH, Fleming A. M & B 639 and pneumococci. *Lancet* 1939; 1: 562-8.
 24. Florey ME FH. General and local administration of penicillin. *Lancet* 1943; 1: 387-97.
 25. Doern GV, Brueggemann AB, Blocker M, Dunne M, Holley HP, Kehl KS, et al. Clonal relationships among high-level penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 757-61.
 26. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-96.
 27. Markiewicz Z, Tomasz A. Variation in penicillin-binding protein patterns of penicillin-resistant isolates of pneumococci. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 405-10.
 28. Baquero F, Blázquez J, Loza E, Cantón R. Molecular basis of resistance to β -lactams in infections by *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Suppl 1): 8-11.
 29. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 404-15.
 30. Baquero F. Pneumococcal resistance to β -lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 115-20.
 31. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999; 115: 19S-23S.

32. Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1613-20.
33. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Marti C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 884-90.
34. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge hospital, Barcelona, Spain. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
35. Chen DK, Mc Geer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med* 1999; 341: 233-39.
36. Liñares J, de la Campa AG, Pallarés R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1546-7; autor reply 1547-8.
37. Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 701-7.
38. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, on behalf of the Spain Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influence of different factors on the ciprofloxacin resistance prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in Spain. Results of one-year (1996-7) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3481-2.
39. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliot JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis* 1996; 174: 986-93.
40. Friedland IR, McCracken GH, Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377-82.
41. Lynch III JP, Martínez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *S. pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl 1): S27-S46.
42. Torres A. Impacto de las resistencias de *S. pneumoniae* a la penicilina y otros antibióticos en el manejo y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Suppl 4): 94-9.
43. Lonks JR, Garau J, Gómez L, Xercavins M, Ochoa DE, Gareen IF, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 556-64.
44. Boswell F, Andrews JM, Ashby JP, Fogarty C, Brenwald NP, Wise R. The in vitro activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 703-9.
45. Hooper DC, Wolfson JS, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents*. American Society for Microbiology. Washington DC 1993.
46. Muñoz R, de la Campa AG. ParC subunit of DNA topoisomerase IV of *Streptococcus pneumoniae* is a primary target of fluoroquinolones and cooperates with DNA gyrase. A subunit in forming resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2252-7.
47. Tankovic J, Perichon B, Duval J, Courvalin P. Contribution of mutations in *gyrA* and *parC* to fluoroquinolone resistance of mutants of *Streptococcus pneumoniae* obtained in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2505-10.
48. Morrissey I, George JT. Purification of pneumococcal type II topoisomerase and inhibition by gemifloxacin and other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (Suppl A): 101-6.
49. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-50.
50. Zhanel GG, Hoban DJ, Chan CK. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347: 65-7; autor reply 65-7.
51. Gill M, Brenwald NP, Wise R. Identification of an efflux pump gene, *pmrA*, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 187-9.
52. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 114-20.
53. Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sánchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Strepto-*

- coccus pneumoniae: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052-9.
54. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martínez JA, Sánchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1835-42.
 55. Campbell GD Jr, Silberman R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1188-95.
 56. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 63-72.
 57. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vugia DJ, Pass M, Johnson S, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286: 1857-62.
 58. Moreno S, García-Leoni ME, Cercenado E, Díaz MD, Bernaldo de Quirós JC, Bouza E. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1195-200.
 59. Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona (Spain). *N Engl J Med* 1995; 333: 474-80.
 60. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-29.
 61. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 885-90.
 62. Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1346-54.
 63. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999; 103: 409-13.
 64. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 321-27.
 65. Buckingham SC, Brown SP, Joaquín VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132: 174-6.
 66. Dowell SF, Smith T, Leversedge K, Snitzer J. Failure of treatment of pneumonia associated with highly resistant pneumococci in a child. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 462-5.
 67. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationship: results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-40.
 68. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Withney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adults patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-28.
 69. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanuba BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
 70. Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, Jorgensen JH, et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 797-805.
 71. Watanabe H, Sato S, Kawakami K, Oishi K, Rikitomi N, et al. A comparative clinical study of pneumonia by penicillin-resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in a community hospital. *Respirology* 2000; 5: 59-64.
 72. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230-7.
 73. File Jr TM. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl 1): S17-S26.
 74. Bryan CS. Treatment of pneumococcal pneumonia: the case for penicillin G. *Am J Med* 1999; 107: 63S-8S.

75. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2003; 31: 1008-11.
76. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000; 118: 1839-40.
77. Jones RN, Mutnick AH, Varnam DJ. Impact of modified nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* interpretive criteria (NCCLS M100-S12) on the susceptibility patterns of five parenteral cephalosporins: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997 to 2001). *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4332-33.
78. Goldstein EJ, Garabedian-Ruffalo SM. Widespread use of fluorquinolones versus emerging resistance in pneumococci. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1505-11.
79. Williams JH, Jr. Fluorquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse. *Chest* 2001; 120: 1771-75.
80. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
81. Waterer GW, Sones GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837-42.
82. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003; 123: 1503-11.
83. Sánchez F, Mensa J, Martínez JA, García E, Marco F, González J, et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1239-45.
84. Camacho M, Vicioso D, Berrón S, Jado I, Casal J, Fenoll A. Serotipos y resistencia a antibióticos de *Streptococcus pneumoniae* (Enero 1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol* 2002; 20 (Suppl 1): 101.
85. Felmingham D. The need for antimicrobial resistance surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: (Suppl S1), 1-7.