

Resistencias y tratamiento de *Streptococcus pneumoniae*

Joaquín Ruiz, Encarna Simarro y Joaquín Gómez^a.

Servicios de Microbiología e ^aInfecciosas. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

El incremento de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos que se ha producido en los últimos años ha dado lugar a un renovado interés por este microorganismo causante de numerosas infecciones localizadas preferentemente en el tracto respiratorio, desde su descubrimiento hace más de un siglo.

En este artículo intentaremos contestar algunas de las cuestiones de más actualidad relacionadas con la resistencia y el tratamiento de este viejo conocido.

¿Cómo se determina la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos?

Los métodos de referencia aceptados por el NCCLS¹ (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) para determinar la susceptibilidad de *S. pneumoniae* frente a los antibióticos son la difusión en agar por la técnica del disco-placa y la microdilución en caldo. El primero, que es el más extendido por su comodidad y sencillez tiene el inconveniente de que no determina la concentración mínima inhibitoria (CMI) y algunos antibióticos, como las cefalosporinas en general, no pueden ensayarse. Además, para conocer la resistencia a penicilina se debe usar un disco de oxacilina de 1 µg. Si el diámetro del halo de inhibición es mayor de 20 mm la cepa se considera sensible ($CMI \leq 0,06$), pero si es menor no se puede distinguir entre cepas con resistencia moderada ($CMI = 0,1-1$) y cepas con resistencia alta ($CMI \geq 2$). Este método sencillo de screening es útil en aquellas zonas donde los niveles de resistencia son muy bajos.

El segundo, que sí permite determinar las CMI para cualquier antibiótico es más laborioso y no resulta práctico para el trabajo diario. Afortunadamente, diversas casas comerciales han conseguido aunar en los últimos años las ventajas de ambos métodos y hoy día se puede conocer la CMI de un neumococo frente a los antibióticos con rapidez y comodidad²⁻⁴.

En las infecciones graves como meningitis es razonable determinar la CMI de penicilina y cefotaxima directamente a partir del líquido cefalorraquídeo (LCR) por un método como E-test², una vez que en la tinción de Gram se han observado diplococos grampositivos, con objeto de obtener resultados rápidos para dirigir el tratamiento adecuadamente.

¿Cuáles son los criterios de susceptibilidad *in vitro*?

Una vez conocida la CMI es necesario recordar cuáles son los puntos de corte de los principales antibióticos, por parte del microbiólogo para emitir un informe definitivo sobre la susceptibilidad o resistencia, y por parte del clínico para saber (en el caso de que la cepa sea sensible) cuántas diluciones por debajo del punto de corte de un antibiótico determinado se encuentra la CMI del aislado que está produciendo la infección. Este dato es muy interesante, ya que cuanto menor sea la CMI y mayor el punto de corte las posibilidades de éxito terapéutico aumentarán y viceversa cuando ambos parámetros estén muy cercanos disminuirán (tabla 1).

¿Qué mecanismos de resistencia han desarrollado los neumococos?

Resistencia a β-lactámicos

La resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina se debe al desarrollo de formas alteradas de proteínas de unión a penicilina (PBP) de alto peso molecular, que presentan una baja afinidad por el antibiótico⁵. La resistencia a penicilina afecta también al resto de los β-lactámicos y está ligada a modificaciones en las *pfp1a*, *pfp2x* y sobre todo *pfp2b*, mientras que alteraciones en las *pfp1a* y *pfp2x*, afectan más a cefalosporinas de tercera generación⁶.

Resistencia a macrólidos

Dos principales mecanismos de resistencia a macrólidos han sido descritos en *S. pneumoniae*: modificación de la metilasa ribosómica⁷ (gen *ermAM*) y expulsión activa⁸ (gen *meF/E*). El primero da lugar al fenotipo conocido como MLS, con CMI muy altas, que se caracteriza por resistencia a los tres grupos de antibióticos (macrólidos, estreptograminas y lincosamidas). El segundo mecanismo confiere resistencia frente a los macrólidos, con CMI

TABLA 1. Criterios de susceptibilidad *in vitro*

Antibiótico	Sensible	CMI intermedio	Resistente
Penicilina	$\leq 0,06$	0,1-1	≥ 2
Amoxicilina	≤ 2	4	≥ 8
Cefuroxima (oral)	≤ 1	2	4
Cefotaxima	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Meropenem	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Eritromicina	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Levofloxacino	≤ 2	4	≥ 8

CMI: concentración mínima inhibitoria.

Correspondencia: Dr. J. Ruiz.
Jaime I, 1 3º Izda.
30008 Murcia.
E-mail: microbiología@ctv.es

Manuscrito recibido el 12-1-2001; aceptado el 23-1-2001

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 191-195

más bajas²⁻³², y no afecta a estreptograminas ni lincosamidas.

En EE.UU. predomina el mecanismo de expulsión activa (85% de aislados)⁹ y en algún estudio se ha comprobado una mayor frecuencia entre aislados de niños¹⁰. En España¹¹ y otros países europeos, como Italia¹², predomina el fenotipo MLS.

Dos nuevos mecanismos, descritos inicialmente en mutantes de laboratorio, han sido identificados ahora en algunas cepas de Norteamérica y del este de Europa, con la particularidad de que la modificación en los aminoácidos encontrada en una cepa de Canadá incrementaba 500 veces la CMI del cetólido telitromicina¹³.

Resistencia a quinolonas

La diana principal de las quinolonas en los microorganismos grampositivos es la topoisomerasa IV, codificada por dos genes homólogos estrechamente relacionados, *parC* y *parE*¹⁴. Una primera mutación en *parC* confiere resistencia de bajo nivel, mientras que la resistencia de alto nivel requiere una segunda mutación en *parC* o mutaciones simultáneas en *parC* y *gyrA*¹⁵. Es probable que recombinaciones entre genes de topoisomerasas de otras especies de estreptococos contribuyan en un futuro próximo a la extensión de resistencia de neumococos a fluoroquinolonas¹⁶.

No se conocen cepas resistentes a glucopéptidos.

¿Cuáles son los niveles de resistencia actuales?

Los niveles de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina varían en función de diversos factores como el serogrupo, la edad, la muestra, la zona geográfica, etc...

Los serogrupos 6, 9, 14, 19 y 23 son los más resistentes y en España, por ejemplo, suman el 86 %¹⁷. Por grupos de edad se ha demostrado una mayor resistencia en niños que en adultos¹⁸. Respecto a la muestra clínica de donde proceden, las cepas invasoras presentan niveles de resistencia más bajos que las originarias del tracto respiratorio superior (TRS)¹⁷. En cuanto a las zonas geográficas, se observan diferencias muy acusadas de unos países a otros e incluso de una región a otra. Así, podemos encontrar resistencias cercanas al 50% en España¹⁷, frente al 0% en cepas invasoras, de Alemania¹⁹.

La resistencia a macrólidos es más frecuente entre cepas resistentes a penicilina que entre las cepas sensibles a este antibiótico¹⁸ y en general guardan un cierto paralelismo. En España la resistencia a macrólidos ha aumentado paulatinamente en la última década. En nuestra comunidad, ya en el año 1992 registramos tasas muy elevadas de resistencia tanto en niños como en adultos²⁰. En 1994 ampliamos los datos, constatando cómo ciertos serogrupos (6,19,23) y la muestra (tracto respiratorio) se relacionaban directamente con una resistencia más elevada²¹.

En líneas generales, la resistencia a fluoroquinolonas, es baja (<10%) e independiente de la resistencia a penicilina. Frente a las moléculas más antiguas (ciprofloxacino, ofloxacino) los valores de la CMI-90 están muy próximos a los respectivos puntos de corte, lo que en ocasiones puede hacer peligrar su eficacia clínica²². Afortunadamente, la actividad de las nuevas quinolonas frente a *S. pneumoniae*

es superior a las anteriores. Entre las más potentes destacan gemifloxacino (CMI-90 = 0,03), gatifloxacino (CMI-90 = 0,5), esparfloxacino (CMI-90 = 0,5) moxifloxacino /CMI-90 = 0,25), y levofloxacino (CMI-90 = 1)^{23,24}.

De los glucopéptidos comercializados en nuestro país teicoplanina tiene una actividad *in vitro* ligeramente superior a vancomicina²⁵ y como ya se ha comentado no se conocen cepas resistentes a ninguno de ellos.

En la tabla 2 están recogidas las resistencias globales de los neumococos de nuestra comunidad durante el período 1997-1999.

¿Existen diferencias de actividad dentro de una misma familia de antibióticos?

En el caso de los β-lactámicos existen diferencias acusadas que es necesario conocer para su correcta utilización en la práctica diaria. Así, en esta familia pueden reconocerse tres grupos²⁶. En el primero se incluyen las moléculas que presentan una actividad superior a penicilina, como cefotaxima, ceftriaxona, cefepima, meropenen e imipenem. En el segundo las que se comportan de modo similar a penicilina, entre las que podemos citar amoxicilina, cefdinir, cefuroxima, y piperacilina. Por último, en el tercero se incluyen las que tienen menor actividad como cefazidima, cefixima, cefaclor, cefonicid, etc,... Aunque la cefotaxima y las cefalosporinas similares son más activas que la penicilina, conviene no olvidar que existen cepas raras, incluso en nuestro entorno²⁷, que presentan una mayor resistencia a estos antibióticos que a la penicilina.

La familia de los macrólidos presenta resistencia cruzada²⁸ y basta conocer el comportamiento frente a uno de ellos y extrapolar los resultados al resto. No obstante, las cepas resistentes por el mecanismo de expulsión activa, minoritario en España, presentan CMI más bajas frente a claritromicina, que por ejemplo, frente a eritromicina, sin que se haya probado que estas diferencias puedan tener significación clínica.

La actividad de las quinolonas, como ocurre con los β-lactámicos también varía de unas a otras y las modernas de 3^a y 4^a generación son más potentes que las clásicas.

¿Hay diferencias entre resistencia microbiológica y resistencia clínica?

Las normas del NCCLS y otras sociedades para definir la resistencia de los neumococos frente a penicilina se establecieron de un modo restrictivo, pensando en infec-

TABLA 2. Susceptibilidad de *S. pneumoniae* en la Comunidad de Murcia durante el período 1997-1999

Antibiótico	Sensible	Susceptibilidad (%) intermedio	Resistente
Penicilina	42	39	19
Cefotaxima	81	17	2
Eritromicina	46	2	52
Clindamicina	51	-	49
Ciprofloxacino	75	17	8
Levofloxacino	97	-	3

ciones del sistema nervioso central. Este hecho ha originado no poca confusión al considerar los mismos puntos de corte en casos de infecciones con otras localizaciones más favorables desde un punto de vista farmacocinético. Desde hace unos años diversos trabajos^{29,30} han puesto de manifiesto que la respuesta clínica de neumonías neumocócicas, tratadas con dosis apropiadas de penicilina, era indiferente de la resistencia microbiológica a este antibiótico. Actualmente se considera de forma mayoritaria³¹ que las infecciones no menígeas causadas por neumocos con CMI ≤ 2 pueden resolverse satisfactoriamente con β -lactámicos activos.

En el caso de los macrólidos hay una cierta confusión respecto de la relación que existe entre resistencia microbiológica y clínica. Así, mientras que algunos grupos de expertos³⁴ los siguen recomendando como una primera opción de tratamiento empírico de la neumonía de la comunidad, sin tener en cuenta los niveles de resistencia de la zona, otros³⁵ abogan por proscribir su uso sin conocimiento previo de la susceptibilidad. En apoyo de esta tesis están los casos publicados de mala evolución tras el tratamiento empírico de neumonías con estos antimicrobianos³⁶. En nuestra comunidad un 33% de los neumocos invasores son altamente resistentes a macrólidos.

El cociente área bajo la curva/CMI es el parámetro más importante para predecir la eficacia de las quinolonas. En modelos animales³⁷ se obtuvieron resultados óptimos cuando la relación entre ambos era mayor de 25 y esta condición la cumplen las modernas moléculas ya mencionadas.

¿Cuáles son las recomendaciones actuales para tratar las infecciones neumocócicas?

Consideraremos a continuación el tratamiento de las tres infecciones más significativas producidas por *S. pneumoniae*.

Neumonía

Las técnicas microbiológicas que permiten conocer el agente etiológico de una neumonía no siempre están al alcance del clínico en el momento de comenzar la terapia, a pesar de recientes avances como los que diagnostican precozmente *Legionella* o neumoco en orina en menos de 30 minutos. Por ello el tratamiento inicial de la neumonía generalmente es empírico, basándolo en protocolos consensuados por diversos grupos de expertos que orientan sobre su elección^{38,39}.

Como reglas generales debemos tener en cuenta la edad, condiciones de base del paciente, signos de gravedad de la neumonía, necesidad de hospitalización y sospecha etiológica. Si se presume que *S. pneumoniae* es el agente causante los siguientes datos nos pueden ayudar a elegir tratamiento:

1. Prevalencia de resistencias en nuestro entorno.
2. Existencia de meningitis concomitante.
3. Alergias medicamentosas del paciente.
4. Factores de riesgo para que el paciente esté infectado por una cepa resistente como: infección en la infancia, asistencia a guarderías, hospitalización previa, neumonía nosocomial, enfermedad de base grave y tratamiento antibiótico previo⁴⁰⁻⁴³.

Con estas consideraciones podemos distinguir dos grandes grupos de neumonías en adultos y seguir las recomendaciones de los expertos^{39,44,45}:

1. Neumonía leve o moderada: tratamiento oral con amoxicilina, fluorquinolonas de 3^a ó 4^a generación o macrólido.
2. Neumonía grave: terapia intravenosa
 - a) Ceftriaxona, cefotaxima o amoxicilina-clavulánico asociados o no a un macrólido o fluorquinolona de 2^a generación.
 - b) Fluorquinolonas de 3^a o 4^a generación en monoterapia.

Una vez conocidos los resultados microbiológicos y en el caso de sensibilidad demostrada, puede continuarse el tratamiento con penicilina G por vía intravenosa, 1.000.000 U/4h (CMI < 0,12) o penicilina G, 2.000.000 U/4h (CMI = 0,12-2).

En niños el diagnóstico etiológico de neumonía es aún más difícil que en adultos, estimándose que según los métodos empleados la identificación del agente productor se consigue entre el 20% y 60% de los casos⁴⁶. La etiología en muchos casos es vírica, sobre todo en los niños más pequeños. A medida que aumenta la edad las bacterias se hacen predominantes y *S. pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* son los agentes causantes más frecuentes^{47,48}. Las consideraciones sobre manejo de la neumonía neumocócica son similares a las de adultos y las recomendaciones acerca del tratamiento básicamente son las mismas^{46,49,50}. Así, amoxicilina o cefuroxima por vía oral serían las primeras opciones en neumonía neumocócica ambulatoria no grave y el tratamiento intravenoso con amoxicilina cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona, cambiando a vía oral tras la mejoría clínica, en los casos que precisen ingreso hospitalario.

Meningitis

La meningitis neumocócica es una enfermedad grave que da lugar a una elevada mortalidad y secuelas como sordera, retraso mental, etc. Los criterios de resistencia establecidos para penicilina y cefotaxima por el NCCLS están enfocados precisamente hacia este cuadro y hay que ser muy escrupulosos en su cumplimiento. En estudios experimentales realizados en conejos⁵¹ se ha demostrado que se necesitan concentraciones de antibiótico 8-10 veces superiores a la CMI para obtener respuestas adecuadas. Si tenemos en cuenta que las concentraciones de penicilina alcanzables en LCR son aproximadamente de 1mg/l⁵², es probable una mala respuesta con las cepas que presentan algún grado de resistencia (CMI $\geq 0,1$). Cefotaxima y ceftriaxona, sin embargo, pueden alcanzar concentraciones en LCR entre 3 y 15 mg/l y al mismo tiempo tienen CMI de dos a cuatro veces más bajas que las de penicilina, por lo que constituyen una buena elección. No obstante, cepas de neumoco con resistencia intermedia o alta frente a estos antibióticos han dado lugar también a fracasos terapéuticos⁵³⁻⁵⁵. Por ello el tratamiento empírico de una meningitis neumocócica en una zona geográfica con elevadas tasas de resistencia a β -lactámicos debe combinar el empleo de cefotaxima y vancomicina^{44,45}.

Una vez conocidos los resultados microbiológicos se podrá modificar el tratamiento utilizando penicilina o cefotaxima solas, en función de la CMI del aislado frente a estos antibióticos.

Otitis media aguda

La otitis media aguda (OMA) es una de las infecciones más frecuentes en Pediatría y da lugar a un elevado consumo de antibióticos. Por ello es necesario realizar un buen diagnóstico y distinguir entre OMA y otitis media serosa para reducir el uso de antibióticos, ya que la última condición usualmente no necesita ser tratada con estos fármacos⁵⁶.

Dada la dificultad de los antibióticos para alcanzar concentraciones en el oído medio, el conocimiento de ciertos parámetros resulta de especial interés. Entre los datos que debemos conocer destacan la CMI-90 de los neumococos de nuestra zona, las concentraciones alcanzables en el fluido de oído medio, el cociente inhibitorio obtenido de la relación entre ambos y el tiempo que la concentración de antibiótico se encuentra por encima de la CMI⁵⁷. Entre los β-lactámicos, amoxicilina a dosis altas y ceftriaxona alcanzan concentraciones suficientes en el oído y las mantienen por encima de la CMI más del 40% del intervalo entre dosis, por lo que se recomiendan como tratamiento para neumococos que presenten CMI < 2⁵⁷⁻⁵⁹. Entre las cefalosporinas orales, cefuroxima es una de las que se aproxima más a estas condiciones ideales. Aunque otras cefalosporinas orales menos activas, macrólidos y cotrimoxazol pueden ser muy útiles para tratar las OMA producidas por cepas de *S. pneumoniae* susceptibles a penicilina. Los parámetros anteriores no son tan favorables cuando las cepas presentan algún grado de resistencia a penicilina^{57,58,60,61}.

¿De qué antibióticos antineumocócicos dispondremos próximamente?

Además de las nuevas quinolonas pendientes de comercialización como gemifloxacírculo, gatifloxacino, etc, otros fármacos con actividad antineumocólica están próximos a comercializarse. Entre ellos cabe destacar quinupristina/dalfopristina, del grupo de las estreptograminas y dos nuevas familias, cetólidos y oxazolidinonas, que incluyen compuestos como telitromicina y linezolid, de los que se espera una próxima aparición en el mercado. Todos ellos presentan excelente actividad *in vitro* y prometen ser muy útiles *in vivo*^{62,63}.

Bibliografía

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth informational Supplement: M100-S9. NCCLS, Wayne, PA, 1999.
- Jorgensen JH, Howell AW, Maher LA. Quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* by using the E-test. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 109-114.
- Nolte FS, Metchock B, Williams T, Diem L, Bressler A, Tenover FC. Detection of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* with commercially available broth microdilution panels. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1.804-1.806.
- Guthrie LL, Banks S, Setiawan W, Waites KB. Comparison of MicroScan MICroSTREP, PASCO, and Sensititre MIC panels for determining antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 267-273.
- Hakenbeck R, Tarpatz M, Tomasz A. Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 364-371.
- Muñoz R, Dowson CG, Daniels M, Coffey TJ, Martin C, Hakenbeck R, et al. Genetics of resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1992; 6: 2.461-2.465.
- Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1.267-1.272.
- Tait-Kamradt A, Clancy J, Cronan M, Dib-Hajj F, Wondrack L, Yuan W, et al. MefE is necessary for the erythromycin-resistant M phenotype in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2.251-2.255.
- Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1.817-1.824.
- Waites K, Johnson C, Gray B, Edwards K, Crain M, Benjamin W. Use of clindamycin disks to detect macrolide resistance mediated by ermB and mefE in *Streptococcus pneumoniae* isolates from adults and children. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1.731-1.734.
- Pérez-Trallero E, Bouza E, García de Lomas J, García-Rodríguez JA, García-Rey C and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibility of 1,685 *Streptococcus pneumoniae* isolates from respiratory infections in Spain (1998-1999). En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000.
- Marchese A, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Macrolide resistance mechanisms and expression of phenotypes among *Streptococcus pneumoniae* circulating in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 461-464.
- Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3.395-3.401.
- Luttinger A. The twisted life of DNA in the cell: Bacterial topoisomerases. *Mol Microbiol* 1995; 15: 601-606.
- Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L. High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutation in parC and gyrA. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2.760-2.764.
- Varon E, Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Res Microbiol* 2000; 15: 471-473.
- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3.447-3.454.
- Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-359.
- Kies RV, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 482-487.
- Sempere MA, Gómez J, Ruiz J. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to erythromycin in adults and children. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 348-349.
- Ruiz J, Núñez ML, Díaz J, Gómez J, Luengo-Martín F. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a eritromicina en la comunidad de Murcia. *Rev Esp Quimioter* 1994; 7: 224-227.
- Lee BL, Padula AM, Kimbrough RC, Jones SR, Chaisson RE, Mills J, et al. Infectious complications with respiratory pathogens despite ciprofloxacin therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 520-521.
- Rittenhouse S, McCloskey L, Broskey J, Niconovich N, Jakielaszek C, Poupart J, et al. *In vitro* antibacterial activity of gemifloxacin and comparator compounds against common respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (Suppl. S1): 23-27.
- Hoellman DB, Lin G, Jacobs MR, Appelbaum PC. Anti-pneumococcal activity of gatifloxacin compared with other quinolone and non-quinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 645-649.
- Knudsen JD, Fuursted K, Espersen F, Frimodt-Møller N. Activities of vancomycin and teicoplanin against penicillin-resistant pneumococci *in vitro* and *in vivo* and correlation to pharmacokinetic parameters in the mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1.910-1.915.
- Liñares J, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Domínguez MA, Pallarés R, et al. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four β-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 279-288.
- Ruiz J, Sempere M, Simarro E, Fenoll A. Description of two new isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Spain that are highly resistant to cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2.768-2.769.
- Ednie LM, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin, and azithromycin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1.950-1.952.
- Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992; 146: 920-923.

30. Pallarés R, Liñares 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: 474-480.
31. Leggiadro RJ. The clinical impact of resistance in the management of pneumococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 867-874.
32. Simarro E, Ruiz J. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos. *Rev Esp Quimioterap* 1998; 11: 353-355.
33. Pallarés R. Treatment of pneumococcal pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 276-284.
34. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1.399-1.408.
35. Carbon C, Poole MD. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999; 11: 107-118.
36. Aubier M, Lode H, Gialdroni-Grassi G, Huchon G, Hosie J, Legakis N, et al. Sparfloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: a pooled data analysis of two studies. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (Suppl. A): 73-82.
37. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10.
38. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811-838.
39. Frías J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioterap* 1998; 11: 255-261.
40. Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, Herrero F, Núñez ML, Canteras M, et al. Clinical significance of pneumococcal bacteremias in a general hospital: a prospective study 1989-1993. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 1.021-1.030.
41. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 884-890.
42. Mannheimer SB, Riley LW, Roberts RB. Association of penicillin-resistant pneumococci with residence in a pediatric chronic care facility. *J Infect Dis* 1996; 174: 513-519.
43. 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.
44. Kaplan SL, Mason EO. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 628-644.
45. Pallarés R, Capdevila O, Grau I. Treatment options for resistant pneumococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 4S3-4S11.
46. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 163-172.
47. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: aerologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-991.
48. Wubbels L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 18: 98-104.
49. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 885-890.
50. Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998; 102: 1.369-1.375.
51. Schaad UB, McCracken GH, Looock CA, Thomas ML. Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and rocephin in experimental bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1981; 143: 156-163.
52. Amsden GW, Schentag JJ. Tables of antimicrobial agent pharmacology. En: Mandell DL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, (4th ed.) New York, N.Y.: Churchill Livingstone, Inc, 1995; 492-528.
53. Catalán MJ, Fernández JM, Vázquez A, Seijas EV, Suárez A, Quirós JCLB. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 766-769.
54. John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 188-193.
55. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 662-666.
56. Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 911-916.
57. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-259.
58. Blumer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new and old antimicrobial agents for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1.070-1.075.
59. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, et al. Acute otitis media: a management and surveillance in an era of pneumococcal resistance- a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9.
60. Nelson CT, Mason EO, Kaplan SL. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 585-589.
61. Harrison CJ. Using antibiotic concentrations in middle ear fluid to predict potential clinical efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S12-S16.
62. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Antipneumococcal activities of a ketolide (HMR 3647), a Streptogramin (Quinupristin-Dalfopristin), a macrolide (Erythromycin), and a lincosamide (Clindamycin). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 945-946.
63. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* 2000; 59: 7-16.