

LA RESISTENCIA BACTERIANA Y LOS NUEVOS ANTIBIÓTICOS

Prof. Dr. **ALCIDES A. GRECA**, Prof. Titular de Medicina Interna (UNR)
Entre Ríos 190-7° B - 2000 - ROSARIO // algreca@arnet.com.ar

En la actualidad se conocen aproximadamente cinco mil antibióticos, de los cuales mil se estudiaron en profundidad, llegando sólo cien al uso clínico para el tratamiento de infecciones.¹ Al comienzo del siglo XXI nos vemos enfrentados a tres grandes desafíos:

a.- el número creciente de **pacientes inmunocomprometidos** en los cuales la terapia antibiótica pierde efectividad,

b.- la aparición de **nuevos patógenos** y la **reaparición con mayor virulencia de otros ya conocidos** (enfermedad de Lyme, enfermedad de los legionarios, síndrome de shock tóxico, virus Ebola y Marburg, fiebre de Lassa, hepatitis C, hantavirus, HIV)²,

c.- la incrementada **resistencia bacteriana** a los antibióticos.

Además, el desarrollo de un nuevo agente antimicrobiano hasta su llegada al paciente tiene un costo que varía entre cien y trescientos cincuenta millones de dólares.

El diagnóstico infectológico se ha perfeccionado significativamente en los últimos años, permitiendo una identificación más precisa de los agentes causales de las infecciones. Las técnicas de análisis del ADN permiten la rápida caracterización de los microorganismos. La biología molecular es capaz de establecer vínculos entre casos relacionados, posibilitando un mejor seguimiento y vigilancia epidemiológica. Por fin, la ingeniería genética ayuda a comprender los mecanismos de resistencia y qué se puede hacer para combatirla.

La resistencia bacteriana

Es la **capacidad natural o adquirida de una bacteria de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico**. En la clínica resulta en la imposibilidad de realizar el control de la infección y la erradicación del agente patógeno causal, con el consiguiente aumento en la mortalidad por enfermedades infecciosas; y en el laboratorio se expresa como un incremento significativo en la concentración mínima (CIM) para inhibir el crecimiento del microorganismo en el antibiograma.

La aparición de resistencia se produce por dos factores fundamentales:

a.- la existencia de **genes determinantes** de la aparición de un mecanismo de resistencia, que pueden ser transferidos entre células bacterianas de una misma cepa o cepas diferentes, convirtiendo la resistencia en un **fenómeno transferible**, y

b.- el uso amplio de antibióticos que ejercen una **presión de selección** que favorece la supervivencia de cepas que portan y expresan genes determinantes de resistencia.

La resistencia puede, en consecuencia originarse en mutaciones al azar de genes localizados en los cromosomas o en sitios extracromosómicos como los **plásmidos**, que confieren resistencia (es decir un fenómeno primario no relacionado con el uso previo de un antibiótico), o como consecuencia del uso repetitivo y extendido de un determinado compuesto.

Las mutaciones pueden ser sólo cambios microevolutivos, es decir que comprometen un par de nucleótidos en la estructura del DNA, mientras que los macroevolutivos involucran grandes segmentos del mismo incluyendo inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones y transposiciones. Es decir que pueden existir mutaciones de genes preexistentes o adquisición de nuevos genes.

Los plásmidos son secuencias de DNA circular, autónomas, de 10000 a 400000 pares de bases. Pueden experimentar autorreplicación y portan genes relacionados con la virulencia y la resistencia. La transferencia de material genético entre plásmidos o entre un plásmido y un cromosoma se realiza a través de elementos génicos denominados transposones.

Los transposones poseen un sistema autónomo que promueve la recombinación aleatoria de secuencias no homólogas de DNA y produce rearrreglos cromosómicos. Son incapaces de replicarse

autónomamente y por lo tanto deben localizarse en estructuras con capacidad de replicación como cromosomas y plásmidos. Algunos transposones denominados conjugativos pueden movilizarse entre cromosomas heterólogos sin requerir de plásmidos en el proceso.

Se denomina transposición al mecanismo por el cual el transposón replica en el cromosoma o plásmido donante y se inserta en el cromosoma o plásmido receptor. Esto conduce a la dispersión de genes de resistencia y a la generalización las bacterias patógenas.^{3,4}

Mecanismos de resistencia

Los grupos clásicos de antibióticos pueden agruparse de acuerdo a su mecanismo de acción antibacteriana:

<p>ANTIMICROBIANOS MECANISMO DE ACCIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Betalactámicos y Glucopéptidos: <i>inhiben la síntesis de la pared celular.</i> ▪ Aminoglicósidos, Macrólidos, Lincosamidas, Tetraciclinas: <i>inhiben la síntesis proteica al alterar la función de los ribosomas.</i> ▪ Fluoroquinolonas: <i>inhiben la síntesis del ADN.</i> ▪ Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP-SMZ): <i>actúan en el citoplasma e interfieren, entre otras con la síntesis del ácido tetrahidrofólico.</i> ▪ Polimixinas: <i>Interfieren con la membrana citoplasmática.</i>

Las modificaciones genéticas en cromosomas o en plásmidos bacterianos dan lugar a diferentes mecanismos moleculares de resistencia que se esquematizan en la siguiente tabla.

Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica

Inactivación enzimática	Modificación de la permeabilidad de la membrana celular	Disminución de la concentración intracelular	Modificación de la estructura de las proteínas blanco
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Penicilinas ➤ Cefalosporinas ➤ Aminoglicósidos ➤ Cloranfenicol ➤ Eritromicina 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cefalosporinas ➤ Fluoroquinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tetraciclinas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gentamicina ➤ Tobramicina ➤ Amikacina ➤ Penicilinas ➤ Cefalosporinas

Inactivación enzimática

Existen enzimas codificadas por genes cromosómicos o extracromosómicos que modifican a los antimicrobianos. En el caso de penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos relacionados se denominan **b-lactamasas** y catalizan la degradación del antibiótico mediante la ruptura del enlace amino del anillo β -lactam para producir metabolitos inactivos. Actúan en el espacio extracelular contenido entre la membrana y la pared celular y pueden ser neutralizadas por **inhibidores específicos** como **ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.**^{4,5}

Los aminoglicósidos son inactivados durante su transporte a través de la membrana celular de los gérmenes anaerobios por medio de enzimas que catalizan la adenilación, acetilación y fosforilación de grupos amino e hidroxilo. El cloranfenicol es inactivado por medio de una reacción de acetilación catalizada por la cloranfenicol-acetiltransferasa y la eritromicina es hidrolizada en su anillo lactona por medio de la eritromicina esterasa.^{4,5,6,7}

Antibióticos que atacan la síntesis de la pared celular (b- lactámicos y Glucopéptidos)		
Sitios blanco	Defensas bacterianas	Perspectivas futuras
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) responsables de la síntesis y manutención de la pared celular ➤ Peptidoglicanos y precursores 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ PBP que no fijan antibióticos ➤ β-lactamasas que inactivan penicilinas y cefalosporinas ➤ Precursores de peptidoglicanos que no fijan glucopéptidos 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nuevos glucopéptidos

Modificación de la permeabilidad de la membrana celular

La resistencia a los β -lactámicos en los gérmenes gram negativos es el resultado de mutaciones que modifican la estructura o función de proteínas de membrana denominadas **porinas**. Estas proteínas, ubicadas en la membrana externa de los gram negativos, promueven el transporte de los antibióticos hidrofílicos a través de la bicapa lipídica. De tal forma la membrana se torna **impermeable a los antibióticos**. Este es el mecanismo de resistencia de la salmonella typhimurium a las cefalosporinas y de la Serratia marcescens y la Pseudomona aeruginosa a las quinolonas.⁶

Disminución de la concentración intracelular del antibiótico

Es el resultado de la acción de proteínas de membrana celular interna con actividad de **bombas de flujo reverso**. Determina la resistencia de cepas de algunos gram positivos a las tetraciclinas. La estructura de estas proteínas es codificada por genes cromosómicos y extracromosómicos cuya expresión es inducida en presencia del antibiótico.^{4,5,6}

Modificación de la estructura de las proteínas blanco

La inhibición de la síntesis de las proteínas bacterianas al unirse a los ribosomas es el mecanismo de acción de tetraciclinas, macrólidos, lincosánidos y aminoglicósidos. En consecuencia la **modificación de estas proteínas ribosomales** es un mecanismo de resistencia. Es responsable de la resistencia a la acción de la gentamicina, tobramicina y amikacina.

Antibióticos que atacan la función de la subunidad 30s ribosomal (Aminoglicósidos y Tetraciclinas)		
Sitios blanco	Defensas bacterianas	Perspectivas futuras
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Subunidad 30s ribosomal 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sitios de la subunidad 30s alterados que no fijan antibióticos ➤ Enzimas que inactivan aminoglicósidos ➤ Bombas de eflujo que expulsan tetraciclinas de la pared celular 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nuevas clases de antibióticos que actúan en la iniciación y continuación de la síntesis proteica

Antibióticos que atacan la función de la subunidad 50s ribosomal y la traslación proteica (Macrólidos)		
Sitios blanco	Defensas bacterianas	Perspectivas futuras
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sitio de fijación de transpeptidación en la subunidad 50s ribosomal 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alteración del sitio de fijación 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nuevas clases de antibióticos que actúan en la iniciación y continuación de la síntesis proteica

Los gérmenes pueden tornarse resistentes a los β -lactámicos **modificando las proteínas fijadoras de penicilina o PBP** (Penicillin Binding Proteins) que catalizan la síntesis de los peptidoglicanos de la pared celular. Así se hacen resistentes a estos antibióticos cepas de Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae. Asimismo, por este mecanismo de modificación enzimática, se desarrolla la resistencia a las quinolonas y rifampicina.^{4,5,6,7}

Antibióticos que atacan la replicación y transcripción del DNA (Fluoroquinolonas y rifampicina)		
Sitios blanco	Defensas bacterianas	Perspectivas futuras
<ul style="list-style-type: none"> ➤ DNA girasa y topoisomerasas ➤ RNA polimerasa 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enzimas que no fijan fluoroquinolonas y rifampicina 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fluoroquinolonas de última generación

El problema de la resistencia de los gram positivos

Las bacterias gram positivas son causa de **serias infecciones nosocomiales**, con creciente frecuencia. En los Estados Unidos son responsables del 60% de las bacteriemias nosocomiales⁸ y en el Reino Unido, la incidencia de tales bacteriemias creció de 5.3/1000 a 33.2/1000 admisiones hospitalarias entre 1985 y 1996.⁹ Asimismo **han crecido significativamente en los años recientes las bacteriemias polimicrobianas y las infecciones gram positivas de las heridas quirúrgicas**.¹⁰

Se trata de infecciones de **elevada morbimortalidad**. En los pacientes críticos con bacteriemia nosocomial, la mortalidad asciende al 50% comparada con el 15% de los controles (no nosocomiales).¹¹ Asimismo, **la mortalidad atribuible a las infecciones producidas por estafilococo aureus meticilino resistente (MRSA) se estima en el 21% contra el 8% de las meticilino sensibles**.¹² En el caso del **enterococo resistente a vancomicina, la mortalidad de la bacteriemia es de 37% contra el 16% de las cepas sensibles**.¹³

Esta situación significa además una amenaza en relación con los **costos de atención médica**. La probabilidad de hospitalización y la duración de la misma es aproximadamente el doble para las infecciones por gérmenes resistentes en relación con las cepas sensibles. El costo de la atención de infecciones nosocomiales por gérmenes resistentes en los Estados Unidos se estima en 4 mil millones de dólares/año⁸ y el impacto de las infecciones por MRSA en un hospital fue de un millón de dólares/año debido a prolongación de la hospitalización.¹⁴

La resistencia antibiótica tiene **un alarmante crecimiento no solamente para MRSA sino también para enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y neumococo resistente a penicilina (PRSP)**. Asimismo **la sensibilidad de los estafilococos a los glucopéptidos va disminuyendo sensiblemente** y en 1997 se identificaron los primeros 4 casos de sensibilidad intermedia a estos antibióticos (GISA) en pacientes que compartían los siguientes cuatro criterios:

- Infección previa con MRSA
- Uso repetido y prolongado de vancomicina
- Diálisis
- Pobre respuesta clínica a vancomicina

En los Estados Unidos, la resistencia del neumococo a la penicilina de grado intermedio y elevado es de 27.8% y 16% respectivamente de acuerdo con el SENTRY program, y en algunas zonas del país son sensibles menos del 50% de las cepas.¹⁵

Esta resistencia creciente se debe a varios factores:

- Exposición continua de los gérmenes a concentraciones subinhibitorias de antibióticos, con la consecuente presión de selección
- Mayor severidad de las enfermedades infecciosas
- Pacientes inmunocomprometidos
- Nuevos dispositivos y procedimientos invasivos
- Creciente introducción de organismos resistentes desde la comunidad
- Prácticas inadecuadas para el control de infecciones

Para enfrentar esta situación se han sugerido algunas estrategias

- Usar antibióticos de espectro restringido en lugar de los de amplio espectro para tratar patógenos conocidos
- Supervisar periódicamente la flora hospitalaria y de las unidades de cuidados intensivos, así como las patentes de resistencia a fin de adecuar el uso de antibióticos
- Limitar la duración de la profilaxis quirúrgica
- Rotación de antibióticos (antibiotic cycling) para el uso empírico y profiláctico

La **neumonía por PRSP** constituye un desafío especial. Según estadísticas recientes, es responsable de **5 al 15% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad**, y es creciente el número de infecciones respiratorias ocasionadas por cepas que **además de esta resistencia, la tienen a cotrimoxazol, eritromicina, clo ranfenicol y varias cefalosporinas. En la Argentina la tasa de resistencia es del 25%, en Mexico 48%, en Colombia 15% y en Brasil 24%**. Para controlar este serio problema, existe la tendencia creciente de cambiar la terapia empírica inicial de las neumonías comunitarias eligiendo un antibiótico alternativo con comprobada actividad contra PRSP como las nuevas quinolonas (levofloxacina, sparfloxacina, gatifloxacina).

En lo que respecta a los estafilococos meticilino resistentes (MRSA), estamos frente al problema del desarrollo de niveles intermedios de resistencia a vancomicina (GISA), lo cual **hace prever un futuro de amplia resistencia a los glucopéptidos**.

La primera resistencia a la penicilina fue detectada en 1944 y para combatirla se introdujo la meticilina en 1960. El primer informe de MRSA se produjo en 1961, tan sólo un año después de la

existencia de este antibiótico, pero durante una década, los niveles de resistencia fueron bajos. Hoy, el 1% de los pacientes que ingresan al hospital son colonizados con estas cepas y una vez colonizados, entre el 30 y el 60% desarrollan infecciones. Además, los MRSA, continúan desarrollando resistencia a otros antibióticos. Su prevalencia creció del 2% en 1972 al 35% en 1996.¹⁶ En Japón, el 60% de las cepas de estafilococo son MRSA y en Europa lo son más del 50% en la UTI.¹⁷

La amenaza del GISA es preocupante. Aun cuando su aparición ha sido focal, tiene tendencia a extenderse. Se han comunicado casos en Japón y en Estados Unidos (Michigan, New Jersey y New York).¹⁸

La resistencia a los glucopéptidos también se extiende a los enterococos (resistencia a vancomicina o VRE). La primera comunicación en este sentido data de 1986 y desde entonces el fenómeno se desarrolló rápidamente en los Estados Unidos y en el resto del mundo. En 1997, VRE representaba 15% de los enterococos aislados de pacientes que no estaban en UTI y 25% de los de UTI.¹⁹ Esta prevalencia varía según los servicios hospitalarios (< 1% en pediatría a 29% en oncohematología).⁸

Las bacteriemias producidas por estos gérmenes tienen una mortalidad del 37%.¹³

El uso previo de vancomicina se ha identificado como un importante factor de riesgo.

Otros factores a tener en cuenta son

- Estadía hospitalaria prolongada
- Infección nosocomial previa
- Número de días en la UTI sin aislamiento
- Proximidad de un caso
- Enfermedad de base severa
- Neutropenia

La adquisición de la infección difiere en distintas regiones. En Estados Unidos suele ser hospitalaria, mientras en Europa se adquiere con mayor frecuencia en la comunidad. La dispersión de cepas de enterococos resistentes se hace a través de plásmidos por los cuales este agente puede intercambiar información genética con otros enterococos, estreptococos y estafilococos. El uso creciente de vancomicina (**augmentó un 15% desde 1994**) debe ser rápidamente controlado y en tal sentido el CDC ha dictado directivas prácticas de prevención.²⁰

El futuro

Ante este oscuro panorama de multiresistencia en rápido desarrollo y no habiéndose producido la aparición de grupos nuevos de antibióticos en más de treinta años, más allá del desarrollo de técnicas generales de control de infecciones, la investigación farmacológica se ha encaminado hacia la obtención de nuevos agentes y el mejoramiento de grupos de antibacterianos existentes. En este sentido, **las fluoroquinolonas** han sido el grupo más investigado. En los últimos años ha aparecido un nuevo grupo de estas drogas denominadas por su espectro "**fluoroquinolonas respiratorias**". Sus ventajas y desventajas se esquematizan en la siguiente tabla.

FLUOROQUINOLONAS RESPIRATORIAS

VENTAJAS

- Buena actividad contra patógenos respiratorios "típicos y atípicos".
- Muy buena absorción oral.
- Administración una vez al día.
- Baja interacción con otros fármacos.
- Pocos efectos adversos.

DESVENTAJAS

- Posibilidad de aumento de la resistencia frente a neumococos (ya ha aparecido en algunos países).
- Impacto sobre la resistencia de enterobacterias.
- Interacciones con: antiácidos, warfarina y teofilina.
- Efectos adversos sobre SNC.
- Tendinitis.

Las **estreptograminas**, conocidas desde 1962 y utilizadas en medicina veterinaria, han sido empleadas con éxito en humanos para tratar infecciones por gram positivos. Una mezcla de dos

compuestos de este grupo (quinupristina y dalbopristina) se han utilizado en algunos países para el neumococo resistente. Las **everninomicinas** (orotsomicina o avilmicina) han demostrado poseer actividad contra gram positivos resistentes a vancomicina. Un nuevo grupo derivado de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS_B) son los **ketólidos (cuyo primer representante es la telitromicina)**. Estos fármacos ofrecen algunas ventajas con respecto a los macrólidos clásicos y azálidos. Se trata de agentes con potente actividad frente a los patógenos respiratorios comunes, incluidos los atípicos y también frente a patógenos respiratorios resistentes a los betalactámicos y macrólidos. Su actividad intrínseca es equivalente o superior a los tratamientos convencionales.

MACRÓLIDOS / AZÁLIDOS

VENTAJAS

- Activos frente a patógenos respiratorios “típicos y atípicos”.
- Opción en pacientes con alergia a penicilinas.
- Antibióticos seguros.
- Administración una o dos veces / día.

DESVENTAJAS

- No activos frente a *S. pneumoniae* resistente a eritromicina.
- Resistencia cruzada con neumococos resistentes a penicilina.
- Efectos adversos gastrointestinales.
- Poco efectivos en pacientes con bacteriemia por neumococo.

TELITROMICINA

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

- Rápida absorción por vía oral (concentración pico en plasma: 1-3 horas).
- Niveles superiores a la CIM de la mayoría de los patógenos respiratorios en plasma.
- Vida media prolongada: 9,8 - 13,4 horas.
- Buena y prolongada penetración en líquidos y tejidos broncopulmonares.
- Buena concentración en los leucocitos.
- Efecto post-antibiótico y efecto subinhibitorio post-antibiótico.
- Buena tolerabilidad.

Un nuevo grupo denominado **oxazolidinonas cuyo representante fundamental es la linezolid**, resulta de utilidad en el tratamiento de estafilococo multirresistente y otros gram positivos. Sin embargo, y a pesar de su todavía escasa utilización **ya se han comunicado las primeras resistencias**.

Finalmente se está trabajando en el desarrollo de agentes que bloquean las bombas de flujo reverso (que disminuyen la concentración intracelular de antibióticos), en moléculas que intervienen en la adherencia de la célula bacteriana a los tejidos y en sintetasas de ARN de transferencia que participan en el proceso de síntesis de proteínas bacterianas. La **mupirocina** utilizada en forma tópica para el tratamiento de infecciones estafilocócicas, actúa inhibiendo estas enzimas. También se ha trabajado con cadenas cortas de oligonucleótidos análogos a la hélice de la molécula de ADN, con el fin de inhibir la transcripción de genes bacterianos comprometidos en la producción de β lactamasas. Los resultados han sido pobres hasta el momento.

Conclusión:

Si bien estos nuevos agentes antibacterianos representan un avance en los recursos terapéuticos para enfrentar las infecciones, es probable que la investigación farmacológica haya alcanzado una “meseta” que difícilmente se pueda superar. Es recomendable recordar, en consecuencia que medidas simples y de sentido común siguen siendo el principal recurso para limitar el desarrollo de la resistencia bacteriana.

PRINCIPIOS PARA EL CONTROL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

1. Uso adecuado de los antibióticos.
2. Disminución del uso de antibióticos con alto potencial de resistencia.
3. Vigilancia de la resistencia antimicrobiana.
4. Control de infecciones en hospitales.
5. Disminución del uso de los antibióticos con animales y en agricultura.

Bibliografía:

1. Dixon B: Power unseen: how microbes rule the world. New York: WH Freeman, 1994.
2. Hoel D, Williams DN: Antibiotics: Past, present, and future. *Postgrad. Med.* 1997; 101: 114.
3. Greca A: Antibioticoterapia para el siglo XXI: ¿Hacia dónde vamos? Fundación J.R. Villavicencio. *Anuario* 2000; 120-124.
4. Abbasi K: Report calls for action on antibiotic resistance. *Br. Med. J.* 1998; 316, 1261.
5. Bax RP, Anderson R, Crew J, Fletcher P, Johnson T, Kaplan E, et al.: Containment of antibiotic resistance. *Science* 1998; 279: 1153-1154.
6. Gold HS, Moellering RC: Antimicrobial drug resistance. *New Engl. J. Med.* 1996; 335(19): 1445-1453.
7. Moellering RC: Past, present and future of antimicrobial agents. *Amer. J. Med.* 1995; 99(suppl. 6): 11S-18S.
8. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK et al.: Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals. A three year analysis. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 239-244.
9. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H et al.: Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 377-384.
10. Jarvis WR, Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections. *J. Antimicrob. Chemoter.* 1992; 29 (Suppl.A): 19-24.
11. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients. *JAMA* 1994; 271: 1598-1601.
12. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, et al.: The economic impact of *S. Aureus* infections in New York City hospitals. *Emerging Infect. Dis.* 1999; 5: 9-17.
13. Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, et al.: Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23(6): 1234-1239.
14. Paladino JA: Pharmacoeconomic considerations of gram positive resistance. Presentado en Second Annual Conference of Infectious Diseases. *Pharmacotherapy*; Mayo 13-16, 1999, Orlando (Fl.)
15. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K et al.: Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 764-770.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to Vancomycin. Japan, 1996. *MMWR* 1997; 46(27): 624-626.
17. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994; 13(1): 50-55.
18. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al.: Emergence of vancomycin resistance in *S. aureus*. Glycopeptide-intermediate *S. aureus* working group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(7): 493-501.
19. Martone WJ: Spread of Vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the US? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998; 19: 539-545.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1995; 44(RR12):