

## Impacto de la resistencia a los macrólidos en la infección neumocócica

J. Garau

Departamento de Medicina. Hospital Mútua de Terrassa. Universidad de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [supl 1]: 54-58)

### Resumen

Los macrólidos constituyen la alternativa terapéutica tradicionalmente utilizada en el tratamiento de la infección neumocócica extrameningea en aquellos pacientes alérgicos a la penicilina o en el tratamiento empírico de la neumonía supuestamente debida a patógenos atípicos (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) o *Legionella pneumophila*. En los últimos 5 años, se ha asistido a un aumento extraordinario de la prevalencia de la resistencia a este grupo de antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* en todo el mundo.

La evidencia acumulada en los estudios sistemáticos realizados en la otitis media aguda (OMA), así como la experiencia más reciente en la neumonía aguda adquirida en la comunidad en el adulto indican claramente cómo esta resistencia, tanto la de alto nivel (gen *erm*) como la de bajo nivel debida a una bomba de eflujo (gen *mef*) predicen el fracaso terapéutico. El modelo animal confirma estas observaciones. Estos hechos reclaman una reevaluación del papel de los macrólidos en el tratamiento de la infección respiratoria de la comunidad. En áreas con una alta prevalencia de resistencia a macrólidos, estos antimicrobianos no deben utilizarse en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias cuando se sospeche su etiología neumocócica.

### Palabras clave:

*Streptococcus pneumoniae*. Resistencia antibiótica. Macrólidos. Otitis media. Neumonía.

### INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* sigue siendo la causa más importante de neumonía, sinusitis y otitis media adquiridas en la comunidad. Es la especie bacteriana que causa mayor morbilidad y mortalidad extrahospitalarias en los países desarrollados y es el agente etiológico más importante de meningitis aguda bacteriana en los países donde se ha generalizado la utilización de la vacuna frente a *H. influenzae* capsulado y donde la tasa de infección meningocócica es baja. Es el patógeno predominante en la neumonía adquirida en la comunidad y representa del 25 al 30% de todos los casos, y es la causa de dos tercios de los casos de neumonía bacteriémica. La mortalidad asociada a la neumonía neumocócica sigue siendo alta, a pesar de la dis-

ponibilidad de antibióticos activos y de la mejora de la asistencia médica, y puede alcanzar hasta el 35% en la neumonía bacteriémica en ciertas poblaciones<sup>1,2</sup>.

Los macrólidos son una de las clases de antimicrobianos prescritas con mayor frecuencia para las infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. Su excelente actividad frente a *S. pneumoniae*, así como frente a *Legionella pneumophila* y patógenos intracelulares causantes de neumonía "atípica" (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) y su bajo perfil de toxicidad explican por qué han constituido el tratamiento alternativo tradicionalmente utilizado frente a la infección neumocócica en los alérgicos a la penicilina y en el tratamiento empírico de la neumonía de la comunidad, sobre todo cuando se sospecha la etiología por *Legionella pneumophila* o una de las bacterias llamadas atípicas. Algunos macrólidos mejoran la poca actividad del grupo frente a *H. influenzae*, como la azitromicina y el nuevo ketólido telitromicina, lo que explica su utilización en el tratamiento empírico de la infección respiratoria cuando esta especie es una posibilidad etiológica (OMA, exacerbaciones de la bronquitis crónica).

A pesar de la descripción inicial en 1952 por Haight y Finland<sup>3</sup> de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina en el mismo año de su descubrimiento, pasaron muchos años hasta las primeras descripciones de aislados clínicos resistentes, incluyendo la identificación de 6 cepas resistentes a eritromicina en un estudio en 470 pacientes con bronquitis en 1964 y el aislamiento de una cepa resistente de un empiema en un varón con cáncer de pulmón<sup>4,5</sup>. Veinte años más tarde, en un estudio belga publicado en 1988, 25 de un total de 379 cepas invasivas de neumococo eran resistentes a eritromicina. Esta misma publicación reportaba un aumento en la resistencia a eritromicina del 1,1% en 1983 al 13% en 1988<sup>6</sup>.

La resistencia a eritromicina se ha acelerado en la última década. Hoy, su prevalencia ha aumentado de manera considerable en todo el mundo, siendo extremadamente elevada en el este asiático, siendo Hong Kong, Taiwán y China los ejemplos más notables, superior a un tercio de todos los aislados en algunos países europeos (Francia, España, Bélgica) y en alza en Estados Unidos.

La pérdida de este grupo de antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones bacterianas respiratorias de la comunidad reduce de manera considerable las alternativas terapéuticas, especialmente en pediatría. Ello representa un problema de primera magnitud para la salud pública. Se hace necesario, una vez más, instar al médico prescriptor a utilizar los antimicrobianos apropiadamente y ejercer una política restrictiva en su utilización en el empeño de preservar y alargar en lo posible la vida útil de los agentes disponibles. En este artículo se revisan los principales mecanismos de resistencia a los macrólidos, la epidemiología de la resistencia y su impacto creciente en las infecciones neumocócicas.

### MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS MACRÓLIDOS EN *S. PNEUMONIAE*

La resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos se expresa por lo general a través de dos fenotipos diferentes: el fenotipo M traduce la presencia de una bomba de eflujo mediada por el gen *mefE* que expulsa al macrólido del interior de la célula. Estas cepas exhiben resistencia a los macrólidos de 14 y de 15 átomos, incluyendo eritromicina, roxitromicina, diritromicina, claritromicina y azitromicina. Los aislados que muestran este fenotipo tienen niveles moderados de resistencia a estos macrólidos (es decir, concentraciones inhibitorias mínimas [CMI] dentro del intervalo de 1-32 µg/ml) y son sensibles a clindamicina.

El segundo fenotipo, MLS<sub>B</sub>, está ligado a la presencia del gen *erm* productor de una metilasa que modifica el ARN ribosómico alterando así los lugares diana de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B. El fenotipo MLS<sub>B</sub> se asocia a CMI elevadas (≥ 64 µg/ml) de todos los macrólidos, incluyendo los de 16 átomos, con resistencia cruzada a lincosamidas y estreptogramina B, siendo el fenotipo más prevalente en nuestro medio, y supone más del 95 % de todas las cepas resistentes. Otros mecanismos de resistencia a eritromicina son en la actualidad raros, aunque en aumento, sobre todo en el Europa del este<sup>7</sup>. En Estados Unidos, el mecanismo más frecuente de resistencia es la presencia del gen *mef*, presente en más de dos tercios de las cepas resistentes a eritromicina.

### PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

El aumento en los niveles de resistencia a los betalactámicos se corresponde con un aumento de la resistencia a otras clases de antimicrobianos como los macrólidos, las tetraciclinas y el cotrimoxazol. La presencia, cada vez más notoria, de cepas multiresistentes, indica, entre otras razones, la importancia de la coselección: la utilización de cualquiera de estos antibióticos es capaz de seleccionar cepas multiresistentes.

La definición de resistencia a macrólidos debe basarse en su actividad intrínseca (CMI), en los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos y en las pautas de dosificación estándar y criterios apropiados para cada compuesto. Dado su mecanismo de acción antibacteriana, los macrólidos

claritromicina y eritromicina requieren concentraciones séricas de fármaco que estén por encima de la CMI durante el 50-60 % del intervalo de la dosis, para asegurar una buena respuesta clínica; en el caso de azitromicina, se utiliza un valor igual o mayor de 25 del cociente de concentración del área bajo la curva 24 h/CMI como predictor de una buena respuesta<sup>8,9</sup>.

Desde la descripción inicial de Dixon del desarrollo de resistencia a eritromicina en una cepa obtenida del líquido pleural en un paciente con cáncer, han aumentado las descripciones de cepas clínicas resistentes a eritromicina<sup>10-12</sup>.

Datos del estudio Alexander indican que la prevalencia mundial estimada de neumococo resistente a la penicilina era del 14,1 % en 1997 y del 22 % en 1998<sup>13</sup>. En algunos países existe una resistencia cruzada entre penicilinas y macrólidos<sup>13</sup>. Como ya se ha mencionado, las prevalencias de resistencia a macrólidos más altas se observan en la actualidad en el este asiático. Por ejemplo, en un estudio realizado en Taiwán, el 82 % de los aislados de neumococo de pacientes del National Taiwan University Hospital eran resistentes a eritromicina. De los aislados no sensibles a penicilina, el 96,7 % eran resistentes a eritromicina<sup>14</sup>. Otro estudio realizado en China en 1997 mostró que el 75 % de los aislados de neumococo procedentes de niños eran resistentes a macrólidos mientras que solamente el 14 % eran resistentes a penicilina<sup>15</sup>.

Hyde et al<sup>16</sup> han examinado la epidemiología del neumococo resistente a macrólidos en Estados Unidos a partir de 15.481 cepas causantes de infección invasiva recogidas durante el período 1995 hasta 1999. De todos estos aislados, el 14,7 % presentaba una sensibilidad disminuida a los macrólidos (el 0,1 % resistencia intermedia y el 14,6 % eran completamente resistentes). La resistencia a macrólidos aumentó desde el 10,6 % de los aislados de *S. pneumoniae* en 1995 hasta el 20,4 % en 1999. La proporción de aislados con fenotipo M aumentó del 7,4 % en 1995 hasta el 16,5 % en 1999. Este aumento se constató tanto en niños menores de 5 años como en personas mayores. La CMI<sub>50</sub> de eritromicina aumentó en las cepas con fenotipo M de 4 µg/ml en 1995 hasta 8 µg/ml en 1999, mientras que permaneció estable la proporción de aislados con el fenotipo MLS<sub>B</sub>. Las cepas aisladas en este estudio provenían en más del 50 % de pacientes con neumonía bacteriémica y el resto procedía de bacteriemia sin diagnóstico localizado, meningitis y otros. Los niños menores de 5 años representaban el 25,2 % de los aislados. La resistencia a macrólidos fue más frecuente en las infecciones en niños menores de 5 años que en los pacientes mayores (30,6 frente a 16,0 %; p = 0,001).

De forma concomitante, se ha constatado un aumento del 13 % en el uso de macrólidos entre 1993-1999 en Estados Unidos. El mayor aumento observado fue en niños menores de 5 años donde el consumo aumentó un 320 %<sup>16</sup>.

En nuestro país, Pérez Trallero et al<sup>17</sup> han publicado recientemente los resultados de un estudio de vigilancia, el proyecto SAUCE, realizado en España en 1684 aislados de

*S. pneumoniae* y 2.039 cepas de *S. pyogenes* durante un año (1998-1999) con el objeto de evaluar los patrones actuales de resistencia. La gran mayoría de cepas provinieron de pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior incluyendo 1.169 de esputo, aspirado bronquial o líquido obtenido por lavado broncoalveolar y 314 de hemocultivo. El 83 % de las cepas eran de adultos. En *S. pneumoniae*, la prevalencia de resistencia a los macrólidos fue del 35 %. El mecanismo subyacente fue la presencia de una bomba de eflujo en el 5% de *S. pneumoniae*, exhibiendo la gran mayoría de las cepas resistencia de alto nivel a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, indicando que el mecanismo más frecuente de resistencia es la presencia del gen *erm*. La resistencia a ciprofloxacino (CMI  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ) se asoció de manera significativa ( $p < 0,05$ ) con la resistencia a macrólidos tanto en *S. pyogenes* como en *S. pneumoniae* y con la pérdida de sensibilidad a penicilina en *S. pneumoniae*.

Se encontraron diferencias significativas con respecto a la prevalencia de resistencia a eritromicina cuando se compararon las cepas de *S. pneumoniae* de pacientes con otitis con aquellas obtenidas de pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior (46,8 frente a 33,2%) (OR, 1,76; IC, 1,29 a 2,39,  $p < 0,01$ ). En este último grupo, las cepas provenientes de hemocultivo exhibieron una tasa de resistencia a eritromicina más baja que los aislados del resto de las muestras del tracto respiratorio e inferior (18,8 frente a 37,2%) (OR, 1,76; IC, 1,29 a 2,39;  $p < 0,01$ ). Asimismo, se evidenciaron diferencias claras entre niños y adultos en la resistencia de *S. pneumoniae* a eritromicina (48,5 frente a 32,2%). Este estudio muestra que en un mismo país, también existen variaciones geográficas importantes en la resistencia a eritromicina. Así, los centros del norte de España que participaron en el estudio (Santander, San Sebastián y Bilbao) tenían las tasas más bajas de resistencia a *S. pneumoniae*.

La prevalencia de no sensibilidad a macrólidos en las cepas con CMI de amoxicilina  $> 8$   $\mu\text{g/ml}$  fue del 65 %. Con la excepción de Canarias, casi el 95 % de los aislados resistentes a eritromicina exhibía el fenotipo MLS<sub>B</sub>. La variabilidad geográfica señalada se debe, con toda probabilidad, a la diferente intensidad de acción ejercida por los diversos factores que influyen en el desarrollo de la resistencia como son el consumo antibiótico, la circulación temporal de determinadas clonas en un área determinada y las fluctuaciones estacionales.

### IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA RESISTENCIA IN VITRO A MACRÓLIDOS

#### Otitis media aguda

La OMA es una infección primariamente infantil, por lo general leve y con una tasa elevada de recuperación espontánea. El neumococo representa del 25 al 40 % de todos los aislados en la OMA. Ocasionalmente, las infecciones neumocócicas comportan complicaciones graves como

mastoiditis, bacteriemia, meningitis y secuelas en la audición, por lo que la resistencia antibiótica en *S. pneumoniae* se ha convertido en un problema de primera magnitud para el pediatra.

El papel del antibiótico en la OMA es la erradicación del agente causal del oído medio; de hecho, es deseable también erradicar el neumococo de la nasofaringe, y prevenir así la recolonización. Aunque es fácil admitir que la erradicación bacteriológica contribuye a una mejor respuesta clínica, lo contrario no es precisamente siempre verdad: hay con frecuencia mejoría clínica sin que haya erradicación bacteriológica, lo que indica la alta frecuencia de curación espontánea de la infección, siendo difícil discriminar la capacidad erradicadora de los diferentes antimicrobianos basándose exclusivamente en los resultados clínicos. De ahí la importancia capital de los estudios de Dagan y otros realizando timpanocentesis repetidas en niños con OMA pretratamiento y en los días 3 a 5, mostrando así la capacidad de erradicación de una pauta antibiótica determinada<sup>18</sup>.

La resistencia a los macrólidos afecta de forma rotunda a su capacidad de erradicar el neumococo del oído medio. La azitromicina (10 mg/kg/día 3 días) es extremadamente efectiva, erradicando el neumococo del oído medio en el 100 % de los casos cuando la cepa infectante es sensible a éstos. Sin embargo, en el caso de la OMA debida a neumococo resistente a la eritromicina, su efecto erradicador es similar a placebo.

Estos datos indican la no idoneidad de los macrólidos como fármacos de elección en el tratamiento de la OMA en áreas de alta prevalencia de resistencia a macrólidos en el neumococo.

En el caso de *S. pneumoniae* que exhiben un bajo nivel de resistencia a la eritromicina por la presencia de una bomba de eflujo, se ha sugerido que los macrólidos correctamente administrados cumplen con los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos requeridos para la erradicación de la bacteria tomando en consideración las elevadas concentraciones intracelulares alcanzadas con los macrólidos más modernos. Sin embargo, el tratamiento adecuado de la infección neumocócica depende de las concentraciones alcanzadas en el exudado extracelular del oído medio. Cabe recordar aquí que la concentración pico en sangre de azitromicina es inferior a 0,7  $\mu\text{g/ml}$ , mientras que las cepas resistentes por bomba de eflujo exhiben unas CMI de eritromicina entre 1 y 4  $\mu\text{g/ml}$ .

Aunque a menudo los macrólidos se utilizan para tratar la OMA, las guías actuales recomiendan amoxicilina como tratamiento de primera línea<sup>19</sup>. En nuestro medio, los datos aportados indican claramente que la elección racional del tratamiento empírico de la OMA, dirigido a la erradicación de neumococo y *H. influenzae*, recae necesariamente en la utilización de aminopenicilinas, y a dosis altas, asociadas o no al ácido clavulánico. No existen por desgracia otras opciones terapéuticas racionales de las que se pueda disponer en el momento actual.

## Neumonía neumocócica

En las últimas versiones de las guías de manejo de la neumonía aguda de la comunidad de la American Thoracic Society y de la IDSA, los macrólidos son la primera elección terapéutica para cubrir *S. pneumoniae* y patógenos atípicos<sup>20,21</sup>. El aumento extraordinario de la prevalencia de la resistencia a los macrólidos en aquel país y en otros requiere un reexamen de estas recomendaciones.

El impacto de la resistencia antibiótica en el resultado clínico en la neumonía aguda de la comunidad es una cuestión importante y no completamente aclarada. Varios estudios han evaluado el impacto de la resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* en la evolución clínica, siendo igualmente importante elucidar dicha cuestión con otras clases de antibióticos, en particular con los macrólidos, tal como lo han realizado Dagan et al en el caso de la OMA debida a neumococo resistente a diversos antimicrobianos.

El fracaso terapéutico en la neumonía neumocócica debido a resistencia de la cepa infectante a macrólidos fue descrito por vez primera en la bibliografía inglesa en 1992 por Sánchez et al<sup>10</sup>. La punción transtorácica con aguja fina en 2 pacientes con neumonía y empeoramiento de su situación clínica durante el tratamiento con macrólidos, reveló la presencia de neumococo resistente a eritromicina en ambos casos (CMI > 8 µg/ml), respondiendo los pacientes a tratamiento con betalactámico.

Tres años después, la experiencia de Moreno et al<sup>12</sup> con infecciones neumocócicas resistentes a la eritromicina y tratadas con estos antibióticos en pacientes hospitalizados, inició un debate respecto a si la resistencia *in vitro* era predictora de fracaso terapéutico *in vivo*, al describir algunos casos de curación debida aparentemente al macrólido administrado. Asimismo, se ha observado el desarrollo y progresión de infección neumocócica (bacteriemia/meningitis) en 5 niños durante el tratamiento con claritromicina o azitromicina<sup>22-24</sup>. En los últimos 3 años, el número de artículos con descripciones de fracasos terapéuticos parece haberse multiplicado: Fogarty et al<sup>25</sup> han comunicado 3 casos de fracaso terapéutico con bacteriemia persistente en 3 adultos tratados con azitromicina. Los 3 pacientes, adultos sanos, estaban infectados con cepas resistentes a eritromicina y a betalactámicos. Dos de las tres cepas tenían una CMI a eritromicina de menos de 8 µg/ml (una de ellas, debida a la presencia del gen *mef*). En otro estudio<sup>26</sup> de los 41 pacientes ingresados por neumonía neumocócica bacteriémica, cuatro habían sido tratados previamente o estaban en tratamiento con azitromicina o claritromicina durante 3-5 días antes del ingreso. Estos cuatro fracasos clínicos se debían a cepas de neumococo con resistencia de bajo nivel a macrólidos (CMI de eritromicina 8-16 µg/ml). Aunque no se estudió directamente el mecanismo de resistencia, las cuatro cepas resistentes a eritromicina eran sensibles a clindamicina. Estos datos sugieren que la resistencia de bajo nivel a macrólidos debida al gen *mefE* tam-

bién pueden asociarse a fracaso clínico en la neumonía neumocócica.

Es de interés en este contexto la experiencia muy similar reportada por Deligne et al<sup>27</sup>, en un hospital de Montreal. De los 85 pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica ingresados en el hospital, 2 pacientes tenían bacteriemia persistente durante el tratamiento con dosis apropiadas de claritromicina. Ambos estaban infectados por cepas resistentes a eritromicina y ambos se curaron con el tratamiento betalactámico.

Garau et al<sup>28</sup>, en un estudio conjunto con otros hospitales de Estados Unidos, han descrito 12 casos de fracaso terapéutico con macrólidos (azitromicina, eritromicina, claritromicina y josamicina) en pacientes con bacteriemia neumocócica. Nueve pacientes de Barcelona y tres de Rhode Island desarrollaron bacteriemia por *S. pneumoniae* resistente a macrólidos mientras recibían tratamiento con uno de ellos. El diagnóstico primario en todos menos en uno de dichos pacientes fue neumonía. Todas las cepas de Barcelona eran portadoras del gen *ermB*, y un aislado de Providence tenía el gen *mef*. Dos aislados presentaban resistencia a penicilina de alto nivel, en 6 pacientes había resistencia intermedia a penicilina. Todos los pacientes fueron tratados con éxito con antibiótico betalactámico.

También se ha descrito un caso de neumonía neumocócica mortal atribuida a resistencia a macrólidos (CMI a eritromicina, 16 µg/l) y monoterapia con azitromicina<sup>29</sup>.

El fracaso del tratamiento antibiótico puede deberse a dosis inadecuada, falta de absorción, falta de cumplimiento o a resistencia antimicrobiana. En el caso que nos ocupa –fracaso terapéutico en los pacientes con neumonía causada por neumococos resistentes a los macrólidos y tratados con un antibiótico de este grupo–, los casos de fracaso descritos no señalan si éstos se debieron realmente a la resistencia *in vitro* del antibiótico o a otra de las causas mencionadas. Por ello, se ha realizado un estudio caso-control, incrementando el nivel de evidencia y demostrar cómo la resistencia *in vitro* predice, en el caso de los macrólidos, el fracaso terapéutico<sup>30</sup>.

Se estudiaron 1.090 casos de bacteriemia neumocócica entre los hospitales participantes (dos de Providence, uno de Boston y nuestro centro). De éstos, 90 casos eran debidos a neumococos resistentes a eritromicina. Diecinueve (22%) de los casos y ninguno (0%) de los controles estaba tomando un macrólido cuando se obtuvieron los hemocultivos ( $p < 0,00008$ ). Diez de los 11 aislados de España presentaban el gen *erm* (CMI de eritromicina, 64 a > 128 µg/ml) mientras que 6 de los 8 aislados de Estados Unidos tenían el gen *mef* ( $n = 3$ ) o el fenotipo M ( $n = 3$ ) (CMI de eritromicina 4 a 64 µg/ml). De igual manera, 6 de los 28 pacientes con una cepa del fenotipo M menos resistente, y ninguno de los 53 controles habían recibido un macrólido ( $p = 0,00018$ )<sup>30</sup>.

Finalmente, el modelo animal indica que la resistencia a macrólidos, aun la debida a bomba de eflujo, con CMI re-

lativamente bajas, predice el fracaso terapéutico frente a azitromicina<sup>31</sup>.

## CONCLUSIÓN

El espectacular aumento de la prevalencia de resistencia a los macrólidos en *S. pneumoniae* en la mayoría de países del mundo en estos últimos años obliga a replantear el papel de este grupo de antimicrobianos en el tratamiento de la infección respiratoria debida a *S. pneumoniae*. Tanto el modelo animal como la experiencia acumulada en clínica humana indican claramente que la resistencia *in vitro*, tanto la mediada por el gen *erm* (resistencia de alto nivel) como la debida a la presencia de una bomba de eflujo (gen *mef*, resistencia de bajo nivel) predice el fracaso terapéutico. Estos hechos reclaman un reexamen de las recomendaciones actualmente en boga en las guías terapéuticas en muchos países. En aquellos países con una alta prevalencia de resistencia, los macrólidos no deben utilizarse en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias de supuesta etiología neumocócica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ortqvist A. Pneumococcal disease in Sweden: Experience and current situation. *Am J Med* 1999; 107 (Suppl 1A): 44-49.
2. Finch RG, Woodhead MA. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Drugs* 1998; 55: 31-45.
3. Haight TH, Finland M. Resistance of bacteria to erythromycin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 81: 183-188.
4. Francis RJ, May FR, Spicer CC. Influence of daily penicillin, tetracycline, erythromycin, and sulfahaethoxypridazine on exacerbations of bronchitis. *Br Med J* 1964; 1:728.
5. Dixon JM. Pneumococcus resistant to erythromycin and lincomycin. *Lancet* 1967; 1: 573.
6. Erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Lancet* 1988; 2: 1432-1433.
7. Tait-Kamrat A, Davis T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *S. pneumoniae* from Eastern Europe and South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3395-4301.
8. Craig WA. Pharmacokinetics/pharmacodynamic parameters rationale for antibiotic dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-10.
9. Nightingale CH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 438-443.
10. Sanchez C, Armengol R, Lite J, Mir I, Garau J. Penicillin-resistant pneumococci and community-acquired pneumonia. *Lancet* 1992; 239: 988.
11. Lonks JR, Medeiros AA. High rate of erythromycin and clarithromycin resistance among *S. pneumoniae* isolates from blood cultures from Providence, R.I. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1742-1745.
12. Moreno S, García-Leoni ME, Cercenado E, Díaz M, Bernaldo de Quiroz J et al. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Incidence, risk factors and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1195-2000.
13. Alexander Network. Complete data sets from the Alexander project. Disponible en: <http://www.alexander-network.com>.
14. Hsueh PR, Teng IJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Extremely high incidence of macrolide and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1997; 37: 893-901.
15. Wang H, Huebner R, Chen M, Klugman K. Antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in China and comparison of MICs by agar dilution and E-test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2633-2636.
16. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, Vufia DJ, Pass M, Jophson S et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 17, 2001; 286: 1857-1862.
17. Perez Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Gracia de lomas J et al. Antimicrobial susceptibilities of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-3340.
18. Dagan R, Piglansky L, Fliss DM, Leiberman A, Leibovitz E. Bacteriologic response in acute otitis media. Comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin. 37th ICAAC, Toronto: Ontario, 1997.
19. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs M, Jemifan A, Musher D et al. Acute otitis media: 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.
20. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-1426.
21. Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, Filet TM. Community acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811-838.
22. Reid R, Bradley JS, Hindler J. Pneumococcal meningitis during therapy of otitis media with clarithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1104-1105.
23. Jackson MA, Burry F, Olson LC, Duthie SE, Kearns GL. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1049-1051.
24. Bochud PY, Calandra T, Moreillon P, Baumgartner JD, Yersin B. Breakthrough *Streptococcus pneumoniae* meningitis during clarithromycin therapy for acute otitis media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 136-137.
25. Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to multiresistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 613-615.
26. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1008-1011.
27. Deligne B, Turgeon PL, Fleury C, Iamothé F, Gandreau C, Bourgault A et al. Are macrolides still appropriate for empiric therapy of community-acquired pneumonia? Chicago: 41st ICAAC, 2001.
28. Garau J, Lonks JR, Gomez L, Xercavins M, Medeiros AA. Failure of macrolide therapy in patients with bacteremia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. Sevilla, 5<sup>th</sup> International Conference on Macrolide, Azalides and Streptogramins, 2000.
29. Waterer GW, Wunderink RG. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000; 118: 1839-1840.
30. Lonks J, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echaguen A, Medeiros A. Failure of macrolide treatment of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Chicago: 41st ICAAC, 2001.
31. Meulbroek J, Mitten M, Mollison KW. Efficacies of ABT-773 and azithromycin against experimental rat lung infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. Abstract 2151, 39th ICAAC, sept 1997, San Francisco.