

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CIEGO DE AVILA

**Generalidades de resistencia bacteriana en terapia intensiva.  
Generalities of Bacterial Resistance in Intensive Therapy.**

Héctor Daniel Muara Álvarez (1), Janelly María Hernández Morgado (2), Katia Villamil Fumero(3)

**RESUMEN**

Las infecciones nosocomiales debidas a gérmenes multirresistentes (entre las cuales las neumonías ocupan un lugar preponderante) se encuentran entre las infecciones emergentes y como tales constituyen uno de los problemas de salud más importantes a resolver en los próximos años. Múltiples evidencias demuestran que la resistencia bacteriana en las UTI tiene un impacto sustantivo en el pronóstico de los pacientes. Los gérmenes presentes en pacientes internados en las UTI pueden provenir del medio ambiente, de la flora corporal normal o adquirirse por contacto con otros pacientes o trabajadores de la salud.

**Palabras Claves:** Infecciones Nosocomiales, Resistencia Bacteriana, Gérmenes

1. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Profesor Instructor
2. Especialista de Primer Grado en MGI. Profesora Instructora
3. Especialista de Primer Grado en MGI. Profesora Instructora

**INTRODUCCION**

Hace poco más de 70 años el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming supuso una revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas que ha llevado a salvar millones de vidas. A lo largo de estos años se han incorporado al arsenal terapéutico alrededor de doscientos compuestos antibióticos, lo que aparentemente nos hacía presuponer que las bacterias patógenas terminarían siendo controladas. La situación hoy no es tan optimista, muchos de esos antibióticos ya son inútiles, cada vez la resistencia bacteriana a distintos antibióticos está más extendida, y ya, enfermedades como la tuberculosis o la meningitis no se curan tan fácilmente. 1

Luego de décadas de declinación, la morbilidad y mortalidad debida a enfermedades infecciosas ha ido aumentando durante los últimos años. Esta mayor mortalidad no es debida a la mayor expectativa de vida que acompañó al desarrollo de la medicina en este tiempo, ya que esto se observa aún para el caso de la mortalidad ajustada a la edad. En la actualidad los pacientes internados son más graves que en el pasado, pero hay evidencias de que gran parte de este aumento de morbilidad y mortalidad es debido a la diseminación de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. 2

Los antibióticos son el arma principal para combatir las infecciones. Su empleo iniciado hace alrededor de 70 años provocó una drástica mejoría en el pronóstico de las infecciones bacterianas, pero también aumentó la capacidad de sobrevivencia de las bacterias frente a estos agentes, originando este problema. Un mecanismo evolutivo explica en parte esta situación, pero además muchas bacterias poseen resistencia genética a diversas sustancias naturales o sintéticas con acción antibacteriana aún sin haber sido expuestas a las mismas. El problema ha tomado proporciones preocupantes especialmente en las unidades de terapia intensiva (UTI).

La resistencia frente a antibióticos es la capacidad adquirida por un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico ante el que normalmente es susceptible. Los mecanismos de resistencia pueden ser diversos, por ejemplo mutaciones concretas que generan reducción en la permeabilidad para el antibiótico, o que modifican la diana de éste; o también mecanismos codificados por genes de resistencia específicos, como la producción de enzimas que inactivan el antibiótico (p.e.  $\beta$ -lactamasas,

fosforilasas, acetilasas, etc.); o bien, mecanismos de bombeo que expulsan el antibiótico de nuevo al exterior de la célula por sistemas de transporte activo. Estos genes de resistencia específicos generalmente se asocian a plásmidos, los denominados plásmidos de resistencia, y con frecuencia en estos plásmidos se encuentran varios genes de resistencia frente a distintos antimicrobianos, de manera que las cepas bacterianas que los portan son multirresistentes. 3

Los genes de resistencia estaban presentes en la naturaleza antes del uso clínico de los antibióticos - no olvidemos que la mayoría son de origen microbiano- producidos por bacterias aisladas de suelos. Pero el problema ha sido que con la difusión del uso de los antibióticos se ha sometido a muchas comunidades microbianas (p.e. la microbiota intestinal) a una fuerte presión selectiva. La presencia del antibiótico elimina a las bacterias sensibles, patógenas o no, y favorece por tanto la proliferación de las bacterias resistentes. Además, el hecho de que estos genes estén asociados a plásmidos permite la transmisión horizontal de la resistencia y favorece su difusión, incluso entre especies diferentes. La multirresistencia a distintos antimicrobianos asociadas a un mismo plásmido favorece la selección cruzada de resistencias. En definitiva, el uso generalizado e indiscriminado de los antibióticos lleva inexorablemente al incremento de la resistencia bacteriana frente a los mismos.

## GENERALIDADES

La resistencia bacteriana se define como "una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico".4

La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos, que son más costosos y a veces más tóxicos que los empleados habitualmente. Cuando se lanza al mercado un fármaco antibacteriano, se define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz, pero luego este patrón va cambiando a medida que la droga se utiliza clínicamente, llegando en algunos casos a caer en el desuso. 5-10

## EPIDEMIOLOGÍA

El descubrimiento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos surgió poco después de iniciado el uso de la penicilina. Ya en 1944 se reportaron cepas de *Staphylococcus aureus* productora de betalactamasas que hidrolizaban la penicilina y la hacían inefectiva. Aunque inicialmente este tipo de resistencia sólo sucedía esporádicamente, rápidamente se propagó. 11,12 En 1946 el 14% de los *Staphylococcus aureus* nosocomiales producían betalactamasas, en 1950 la cifra ascendía al 59%, y actualmente, en Europa se reporta que el 95% de las cepas de *S. aureus* son productoras de betalactamasas.13-15

En cuanto a los microorganismos gram negativos, tenemos que las enterobacterias están desarrollando resistencia frente al aztreonam y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación mediante la producción de betalactamasas de espectro extendido (ESBLs).16 El primero de estos casos se reportó en Alemania en 1983. Luego este tipo de resistencia se fue difundiendo y actualmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* son los microorganismos más frecuentemente asociados con producción de ESBLs. La incidencia es variable; por ejemplo tenemos un estudio en los Estados Unidos donde se encontró que el 9% de 906 aislados de Enterobacterias eran cepas productoras de ESBLs.

Otros microorganismos que fácilmente desarrollan resistencia frente a cualquier antibiótico son *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. En España se han reportado casos en los que solamente quedaba la opción de usar colistina contra estos microorganismos.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

El conocimiento de los mecanismos generales de resistencia bacteriana a los antimicrobianos es esencial para comprender porqué algunos agentes presentan este problema frente a unos antibióticos y otros no, como así también para articular medidas para prevenir o combatir la resistencia. Los mecanismos conocidos en la actualidad son: alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana; producción de enzimas inactivadoras de antibióticos; modificación del sitio blanco de acción y eflujo.

Los microorganismos multirresistentes poseen más de un mecanismo de resistencia entre los cuatro que se han mencionado. Por otro lado, se deben considerar las modalidades de transmisión del material

genético responsable de la resistencia. Este material puede transmitirse por vía cromosómica o transportarse sobre plásmidos transferibles constituidos por porciones de ADN extracromosómico que codifican la resistencia a uno o varios antibióticos o por transposones conjugados (elementos genéticos que pueden moverse de una zona a otra del ADN dentro de la misma bacteria o entre bacterias). Los plásmidos pueden ser transferidos a otras bacterias de la misma u otra especie por transducción (bacteriófago que transfiere material genético con resistencia codificada), por transformación (incorporación de material genético que lleva genes resistentes desde el ambiente hacia la célula bacteriana) o por conjugación (transferencia de ADN con resistencia antimicrobiana codificada de un organismo a otro durante el acoplamiento bacteriano). Un simple episodio de transferencia de material genético puede resultar en la adquisición de resistencia a varios antimicrobianos.17,18

### **BASES GENÉTICAS DE LA RESISTENCIA.**

La aparición de resistencia bacteriana se debe a cambios estructurales y fisiológicos que van a neutralizar los efectos del antibiótico. Estos cambios ocurren por dos mecanismos genéticos principales:

#### **Mutaciones en un gen cromosómico**

Los cambios en el cromosoma pueden ser debidos al azar o a la influencia de agentes físicos o químicos y no necesariamente debido a la exposición al antibacteriano. Es posible que cualquier población grande de bacterias sensibles a antibióticos contenga algunos mutantes que sean relativamente resistentes al fármaco.

En algunos casos, la mutación es en una sola fase y ocasiona un alto grado de resistencia, en otros, la aparición de mutantes resistentes puede necesitar de varias fases o pasos, y cada uno de ellos genera solo mínimas alteraciones en la sensibilidad. Luego de ocurrida la mutación, esta puede transferirse en sentido vertical a las células hijas.

#### **Introducción de un Plásmido R de resistencia**

Es la adquisición, por parte del microorganismo, de genes para la resistencia transportados en plásmidos extracromosomales, mediante transducción, transformación o conjugación.

Este mecanismo es más frecuente que el mutacional, se disemina rápidamente aún entre diferentes especies bacterianas, puede conferir resistencia a varios antibióticos a la vez y a diferencia del anterior, no suele producir una desventaja adaptativa, es decir, no disminuye la tasa de crecimiento de la bacteria ni la hace perder sus propiedades de virulencia. 19, 20

### **MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE RESISTENCIA**

Los eventos genéticos descritos anteriormente dan lugar a diversos tipos de alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano. Podemos agruparlos en:

#### **a) Inactivación enzimática**

Este tipo de mecanismo depende en muchos casos de plásmidos R. El ejemplo más común es la producción de enzimas  $\beta$ -lactamasas, y recientemente la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en *Enterobacterias*, que inactivan al aztreonam y las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación. Otras enzimas que inactivan antibióticos son la cloranfenicol acetiltransferasa y en el caso de los aminoglucósidos, las enzimas adenilantes, acetilantes y fosforilantes.

#### **b) Disminución de la permeabilidad de la membrana celular**

Si el medicamento no accede al interior bacteriano por algún mecanismo de transporte, esto supone una mayor resistencia al antibiótico. Por ejemplo en *E. coli* el reemplazo de la porina OmpF por OmpC causa un aumento en la CIM de varios antibióticos betalactámicos. En otros casos, la resistencia se debe a alteraciones en la cápsula: algunos neumococos resistentes a estreptomycin y eritromicina dependen de este tipo de mecanismo.

#### **c) Disminución de la concentración intracelular del antibiótico**

El ejemplo más típico es la resistencia a las tetraciclinas desarrollada por muchas bacterias ya que el efecto inhibitor de las tetraciclinas depende de la acumulación activa de este tipo de antibióticos por parte de las bacterias. Ciertos plásmidos R poseen transposones (como el Tn10 o el Tn 1721) que codifican un sistema para bombear tetraciclina desde el interior bacteriano hacia el exterior, en contra de la gradiente de concentración.2,17,18,21

#### d) Modificación de la estructura de las proteínas blanco

Se ha encontrado este tipo de resistencia frente a varios antibióticos. Por ejemplo los cambios en la proteína receptora de la subunidad 30S producen resistencia a los aminoglucósidos; las alteraciones o aparición de nuevas proteínas fijadoras de penicilinas, a los betalactámicos; la metilación del ARN ribosomal en la subunidad 50S, confiere resistencia cruzada a eritromicina y clindamicina y las alteraciones en la ADN girasa, producen resistencia a quinolonas. 22

### **MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES**

Los métodos más empleados actualmente son: difusión en disco, caldo de microdilución, dilución en agar, dilución en gradiente de agar (E-test) y diversos métodos automatizados o semi-automatizados. Los métodos genéticos, como sondas de ADN y reacción en cadena de polimerasa, pueden usarse para detectar secuencias de ADN asociadas con genes de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, no es frecuente el uso de estos métodos por su alto costo.<sup>23,24</sup>

Mediante el método de difusión en disco se dan resultados cualitativos: sensible, sensibilidad intermedia y resistente, en relación con los diámetros de la zona de inhibición para cada antibiótico y de acuerdo a las recomendaciones de la NCCLS. Los métodos de dilución, incluidos los automatizados, comúnmente generan resultados en términos de concentración inhibitoria mínima (CIM), además del resultado cualitativo.<sup>25-28</sup>

En el Hospital Provincial Docente Dr “Antonio Lauces Iraola”, se utilizan para la realización de los antibiogramas de las cepas aisladas de muestras clínicas el sistema de difusión en disco según el método de Bavuer-Kirby, y el sistema Diramic – 10 versión de sofwaer 4.0.

El método de Bavuer-Kirby consiste en la preparación de un inóculo bacteriano en un tubo que contiene de 3 a 5 ml de un caldo de cultivo estéril (Caldo corazón o caldo tristona – soya), se incuba de 35 a 37 grados centígrados durante 2 a 5 horas, hasta que el tubo alcance la turbidez adecuada, que corresponde al 0.5 de la escala de Mac Farland. Se inocula en medio Muller – Hinton agar, con un aplicador de madera con hisopo de algodón; posteriormente se colocan los discos de antibióticos conocidos, suministrados por EPB “Carlos J. Finlay”, con pinza flameada una distancia de no menos de 15 milímetros del borde de la placa de Petri y separados entre ellos no menos de 25 milímetros. Se incuba por 24 horas a 37 °C, permitiendo la difusión del antibiótico en la placa con el inóculo bacteriano, posteriormente se realiza la lectura midiendo el halo de inhibición del crecimiento bacteriano alrededor del disco y se informa: resistente, sensible o intermedio, según los criterios establecidos por el método. La bacteria de disco de antibióticos a ensayar varía según los gérmenes sean Gram positivos o Gram negativos.

En el método Diramic, se prepara el inóculo bacteriano a partir de un cultivo puro fresco, se toman de 3 a 4 colonias y se inoculan en 4.5 ml del medio caldo Muller-Hinton estéril, hasta alcanzar una concentración de células equivalentes a 0.5 de la escala de Mac Farland, en el calibrador de inóculos (menú principal). Se toman 150 microlitros de este medio y se adicionan a 4.5 ml de otro tubo con medio estéril y homogeneiza, a partir de esta dilución, se distribuyen 200 microlitros en la tira para antibiogramas en los pocillos correspondientes al control positivo y los que contienen los antibióticos. El segundo pocillo que corresponde al control negativo se dispone 200 microlitros del medio de cultivo estéril, al concluir se sella la tira y se incuba a 37 °C por 4 horas, al cabo de las cuales se lee la turbidez del tubo con la dilución residual en el calibrador de inóculos, si alcanza 0.7 se extrae la tira y se comienza la lectura que se informa de forma cuantitativa en porcentajes de sensibilidad o resistencia; siendo este un método diagnóstico cuantitativo. Los resultados se almacenan de forma automática en la memoria del sistema y pueden ser utilizados para el análisis de las tendencias de resistencia y la confección de mapas microbiológicos de sensibilidad microbiana.<sup>29</sup>

### **CONSIDERACIONES PARA LA SELECCIÓN DE AGENTES ANTIBACTERIANOS**

Debemos tener en cuenta que el número de los antibacterianos se ha incrementado notablemente en los últimos años. Sin embargo, su contribución para el tratamiento de las enfermedades infecciosas ha sido limitada. Muchos de estos compuestos tienen un espectro que se superpone al de aquellos que les precedieron, son igualmente afectados por los mecanismos de resistencia ya conocidos y solo se diferencian en algunas de sus características farmacocinéticas. El estudio de la sensibilidad a todos y

cada uno de ellos, además de ser prácticamente imposible, carece de interés tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico. Por eso, al realizar un antibiograma se seleccionan unos pocos antibacterianos como representantes de las diferentes familias y clases. La Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA) recomienda que la información que se obtenga de un antibiograma debe permitir:

- a) Conocer y definir el perfil de un microorganismo determinado.
- b) Facilitar la caracterización de los mecanismos de resistencia.
- c) Ofrecer opciones terapéuticas para la correcta selección del tratamiento antimicrobiano.
- d) Evaluar los cambios en los comportamientos habituales de sensibilidad.

Además, la elección final de los antibacterianos a estudiar se va a decidir en cada laboratorio considerando el tipo de microorganismo, los mecanismos de resistencia que les afectan, las características del paciente y de su infección, la política de antibióticos de cada área o institución y los recursos disponibles.

Las pruebas de sensibilidad a los antibacterianos nos dan resultados que corresponden a una de tres categorías. Sensible, Sensibilidad Intermedia y Resistente. Las definiciones según la NCCLS son las siguientes.

La categoría sensible implica que la infección por esa cepa puede ser tratada apropiadamente con las dosis recomendadas del agente antimicrobiano según el tipo de infección y el patógeno, a menos que esté contraindicado.

La categoría sensibilidad intermedia incluye aislados con CIMs cercanas a los niveles tisulares y sanguíneos alcanzables y para los cuales la respuesta puede ser menor con respecto a los aislados sensibles. Esta categoría indica que el antibiótico puede usarse clínicamente en zonas donde las drogas son concentradas fisiológicamente (ej. quinolonas y betalactámicos en la orina) o cuando se puede usar una alta dosis de la droga (ej. betalactámicos). Esta categoría incluye además un margen para evitar que por pequeños factores técnicos incontrolados se produzcan discrepancias mayores en las interpretaciones, especialmente para drogas con estrecho margen terapéutico.

Las cepas resistentes no son inhibidas con las concentraciones sistémicas usualmente alcanzadas con los esquemas terapéuticos habituales y/o poseen un mecanismo de resistencia específico (ej. betalactamasas).30-31

Estas categorías no determinan arbitrariamente la terapia, sino que sirven de guía para el médico tratante, ya que los resultados no reflejan las concentraciones que se alcanzan en los sitios de la infección ni se toman en consideración factores locales que pueden disminuir la actividad del fármaco.

## **CONCLUSIONES**

La tendencia en los años recientes ha llevado a un creciente aumento de pacientes internados en las UTI. Las infecciones tanto adquiridas en la comunidad, como las nosocomiales, mantienen alta prevalencia y presentan creciente resistencia bacteriana a los antimicrobianos. La resistencia obedece a múltiples y complejos mecanismos que difícilmente puedan combatirse con éxito en forma aislada.

## **ABSTRACT**

The nosocomial infections are due to multi-resistant germs (among which pneumonias play a significant role), they are placed among the emergent infections and as such they constitute one of the most important health problems in years to come. Multiple pieces of evidence have shown that the bacterial resistance at the ICU has a great impact in the prognosis of patients. The germs present in pts. admitted to the ICU may come from the environment, from the normal body flora or might be acquired by contact with other patients or health care providers.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-776.
2. Ban N, Nissen P, Hansen J, Moore PB, Steitz TA. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science* 2000;289:905-920.
3. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:509-517.
4. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-838.
5. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;344:205-211.[Full Text]
6. Black S, Shinefield H, Fireman B. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-195.
7. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994;271:1831-1835.
8. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998;132:174-176.
9. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, Varela de Seijas E, Suarez A, Bernaldo de Quiros JC. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994;18:766-769.
10. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-239.
11. Chen FM, Breiman RF, Farley M, Plikaytis B, Deaver K, Cetron MS. Geocoding and linking data from population-based surveillance and the US Census to evaluate the impact of median household income on the epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *Am J Epidemiol* 1998;148:1212-1218.
12. Choi E, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin Infect Dis* 1998;26:1346-1354.
13. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E. Bacteriologic response to oral cephalosporins: are established susceptibility breakpoints appropriate in the case of acute otitis media? *J Infect Dis* 1997;176:1253-1259.
14. Dagan R, Melamed R, Muallem M. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-1278.
15. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1060-1064.
16. Dean AG, Dean JA, Coulombier D. *Epi Info, version 6: a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1995.
17. Deeke SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1999;103:409-413.
18. del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:94-97.
19. Depardieu F, Courvalin P. Mutation in 23S RNA responsible for resistance to 16-membered macrolides and streptogramins in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:319-323.
20. Doern GV, Brueggemann AB, Huynh H, Wingert E. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 1999;5:757-765.
21. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS. 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.
22. Dowell SF, Smith T, Leversedge K, Snitzer J. Failure of pneumonia treatment associated with highly resistant pneumococci in a child. *Clin Infect Dis* 1999;29:462-463.

23. Dunne WM Jr, Kehl KS, Holland-Staley CA, Brueggemann AB, Pfaller MA, Doern GV. Comparison of results generated by serotyping, pulsed-field restriction analysis, ribotyping, and repetitive-sequence PCR used to characterize penicillin-resistant pneumococci from the United States. *J Clin Microbiol* 2001;39:1791-1795.
24. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-229.
25. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH. 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;160:1399-1408.
26. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-486.
27. Jacobs MR. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:940-943.
28. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3395-3401.
29. Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP, Sahm DF. In vitro activity of grepafloxacin and 25 other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*: correlation with penicillin resistance. *Clin Ther* 1998;20:1179-1190.
30. 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;29:321-327.
31. Unge J, Berg A, Al-Kharadaghi S. The crystal structure of ribosomal protein L22 from *Thermus thermophilus*: insights into the mechanism of erythromycin resistance. *Structure* 1998;6:1577-1586.