

# El problema de las cefalosporinas

[Dancer S J](#)

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , volumen 48, número 4, octubre de 2001, páginas 463–478, <https://doi.org/10.1093/jac/48.4.463>

**Publicado:** 01 de octubre de 2001

## Abstract

Los antibióticos de cefalosporina se han convertido en una parte importante del formulario de antibióticos de los hospitales de los países ricos. Se prescriben todos los días para una amplia variedad de infecciones. Su indudable popularidad se basa en menores riesgos alérgicos y de toxicidad, así como en un amplio espectro de actividad. Sin embargo, es esta última característica la que fomenta la selección de microorganismos resistentes a estos agentes. Existen implicaciones a largo plazo para el tratamiento y control de este grupo heterogéneo de superinfecciones. Cuando los médicos evalúan a un paciente séptico, es comprensible que opten por el tratamiento empírico con una cefalosporina mientras esperan la microbiología y otras pruebas, ya que la identificación bacteriana y las pruebas antimicrobianas por lo general aún requieren de 24 a 48 h. Sin embargo, la capacidad de amplio espectro de estos fármacos fomenta el rápido crecimiento excesivo de algunos microorganismos que no se eliminan ni inhiben con la terapia. Estos organismos no sólo tienen potencial patógeno, sino que también pueden tener una resistencia múltiple a los antibióticos. Esta revisión analiza la evidencia de que el uso de cefalosporinas es el factor más importante en la selección y propagación de microorganismos como *Clostridium difficile* , *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina , neumococos resistentes a la penicilina, coliformes multirresistentes y enterococos resistentes a la vancomicina, cuyo aumento continuo amenaza el futuro de la terapia antimicrobiana.

## Introducción

---

Aunque ampliamente aceptadas como antibióticos de amplio espectro, las cefalosporinas no son activas contra todas las bacterias

comúnmente aisladas en el laboratorio de microbiología de un hospital. <sup>1</sup> En consecuencia, los organismos que no son inhibidos por el tratamiento con cefalosporinas crecen demasiado, con diferentes posibilidades de causar infección. <sup>2,3</sup> Algunos de ellos se reconocen instantáneamente como patógenos; otros, aunque originalmente se consideraban comensales o de bajo riesgo, posteriormente se ha demostrado que causan enfermedades. <sup>4</sup> Además, existe una asociación entre el uso de cefalosporinas y la aparición de organismos multirresistentes. <sup>2, 5 - 9</sup>

Los microorganismos seleccionados mediante la terapia con cefalosporinas incluyen organismos comensales como estafilococos coagulasa negativos (SNC), *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos y *Candida albicans*, y organismos de patogenicidad más establecida, por ejemplo, *Clostridium difficile*, neumococos resistentes a la penicilina, coliformes multirresistentes y resistentes a la meticilina. *Estafilococo aureus* (MRSA). Algunos de estos organismos son constitutivamente resistentes a las cefalosporinas, mientras que otros han adquirido resistencia, generalmente como parte de un paquete de resistencia múltiple. Esta revisión analiza la evidencia de un vínculo entre las cefalosporinas y el crecimiento excesivo de ciertos microorganismos, incluidos aquellos que son múltiples resistentes a los antibióticos.

## **Microorganismos inherentemente resistentes.**

---

### **Estafilococos coagulasa negativos**

Los SNC son los comensales cutáneos más frecuentes. Los hospitales son una fuente de SNC, que incluye el transporte por parte de los pacientes y el personal, <sup>10 - 12</sup> y un depósito en el entorno hospitalario. <sup>13</sup> Parece haber una relación entre el uso de antibióticos y la resistencia a los antibióticos del SNC en los hospitales. <sup>14, 15</sup> Los aislados de pacientes generalmente tienen resistencia múltiple debido

a la fuerte exposición continua del hospital, el personal y los pacientes a los antibióticos. [11](#), [16](#) Los pacientes recién ingresados en el hospital tienden a adquirir el SNC hospitalario a las pocas horas de su ingreso, especialmente si se les prescribe terapia con antibióticos. [11](#), [17](#), [18](#)

Los modelos experimentales muestran que la presión selectiva ejercida por las cefalosporinas de amplio espectro provoca un rápido crecimiento excesivo de estafilococos resistentes a los antibióticos utilizados. [19](#) Esto también se observa clínicamente, ya que la mayoría de los sistemas del sistema nervioso central hospitalarios resistentes a los antibióticos son resistentes a la meticilina y, por lo tanto, relativamente no se ven afectados por las cefalosporinas. [20](#) En consecuencia, proliferan sobre y dentro de los pacientes que reciben estos antibióticos. [17](#), [18](#), [21](#) Esta propiedad no es exclusiva de las cefalosporinas, ya que teóricamente cualquier antibiótico podría tener el mismo efecto. [15](#), [16](#) Es muy difícil clasificar los antibióticos, y mucho menos los agentes  $\beta$ -lactámicos individuales, según su capacidad selectiva, pero se han realizado estudios que muestran que la resistencia a la meticilina en el SNC se asocia significativamente con el uso terapéutico y profiláctico de cefalosporinas. [15](#), [18](#), [22](#)

El SNC resistente a la meticilina estimulado por el tratamiento con cefalosporinas puede tener implicaciones clínicas para algunos pacientes. [6](#), [17](#), [18](#), [22](#) El SNC se asocia comúnmente con infecciones de prótesis artificiales, incluidos los catéteres de plástico, y generará infecciones persistentes de bajo grado a menos que se retire la prótesis. [23](#) El tratamiento actual suele implicar la retirada de dichas prótesis cubiertas por glicopéptidos, lo que aumenta el uso general de estos antibióticos. [24](#)

Muchos hospitales de países desarrollados consumen grandes cantidades de antibióticos de cefalosporina, especialmente en los departamentos de cirugía, como opción preferida para la profilaxis. [25](#) Esto está siendo cuestionado en la actualidad por algunas especialidades, debido a las preocupaciones sobre la creciente

prevalencia de estafilococos resistentes a la meticilina. Algunos centros ya están abogando por un cambio de cefalosporinas de primera y segunda generación a glicopéptidos, pero esta medida puede ser prematura para otros. [22](#), [26](#), [27](#) Estos antibióticos son caros y tóxicos, y se ha desaconsejado su uso tras la aparición de enterococos resistentes a glicopéptidos (GRE) y, más recientemente, *S. aureus con resistencia intermedia a glicopéptidos*.(GISA). [28](#), [29](#)

## **Bacilos gramnegativos oxidativos no fermentativos**

*P. aeruginosa* es otro aislamiento común de pacientes. Dejando a un lado la ceftazidima y algunas cefalosporinas más nuevas, la mayoría de las cefalosporinas estimulan el crecimiento excesivo de este organismo porque es inherentemente resistente a estos agentes. [2](#), [30](#) El consumo de antibióticos de cefalosporina en un hospital se asocia con un aumento en el aislamiento de *P. aeruginosa*. [31](#), [32](#) El uso de ceftazidima por sí solo conduce a una reducción significativa de la susceptibilidad de *P. aeruginosa* a este antibiótico. [5](#), [9](#), [33](#) Si posteriormente se restringe su uso, la proporción de *P. aeruginosa* susceptible vuelve a aumentar. [5](#) Las cefalosporinas orales recetadas para infecciones del tracto urinario seleccionan *P. aeruginosa*, que crece demasiado y luego puede enmascarar la identidad del patógeno original. [34](#) En consecuencia, los hisopos repetidos incitan a un tratamiento inadecuado para un organismo que no es necesariamente el patógeno principal y puede que solo tenga baja importancia clínica. La terapia con cefalosporinas de segunda o tercera generación también estimula el crecimiento excesivo de *Stenotrophomonas maltophilia*. [31](#), [35](#), [36](#) Este organismo puede requerir tratamiento adicional, aunque la terapia es difícil porque a menudo tiene una resistencia múltiple a los antibióticos. [37](#)

"La terapia con ceftriaxona o ceftazidima selecciona mutantes resistentes de cepas susceptibles preexistentes de *Pseudomonas*". [31](#), [33](#), [38](#) Además, estos mutantes resistentes pueden

transferir secundariamente la capacidad de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) a Enterobacteriaceae. [38](#) Hay pocas opciones terapéuticas para las infecciones causadas por estas cepas, y los únicos agentes orales eficaces (quinolonas) están perdiendo terreno debido al aumento de la resistencia. [39](#)

## Enterococos

Los enterococos también se asocian con el tratamiento con cefalosporinas. [3](#), [19](#), [40](#) - [45](#) Estos estreptococos de tipo fecal despertaron por primera vez interés como patógenos emergentes tanto en el hospital como en la comunidad en la década de 1980. [4](#) La mayoría de las infecciones ocurren en el tracto urinario, pero los pacientes que han recibido o están recibiendo cefalosporinas parenterales parecen tener riesgo de infecciones enterocócicas en una variedad de sitios, incluida la sangre. [3](#), [43](#), [45](#) Esto se debe a que los enterococos son inherentemente resistentes a las cefalosporinas y pueden colonizar sitios gastrointestinales previamente poblados por organismos susceptibles a las cefalosporinas. [19](#), [41](#), [46](#) Esto está particularmente bien ilustrado por las teorías actuales sobre la resistencia a la colonización. [47](#) La prescripción de un antibiótico que disminuye la resistencia a la colonización del tubo alimentario permite aumentar la densidad de población (crecimiento excesivo) de bacterias potencialmente patógenas. Esto se correlaciona con la invasión de la mucosa seguida de la translocación a los ganglios linfáticos. El crecimiento excesivo también puede estar asociado con el desarrollo o la adquisición de resistencia al antibiótico prescrito. [47](#)

La mayoría de los voluntarios sanos que reciben cefalosporinas adquieren una proporción sustancialmente mayor de enterococos en el tracto gastrointestinal. [30](#), [41](#), [48](#) Esto también se observa en pacientes. [44](#), [45](#), [49](#) Los estudios en animales describen efectos profundos de las cefalosporinas sobre la resistencia a la colonización, aunque también están implicados otros antibióticos además de las cefalosporinas. [50](#) Es difícil repartir los efectos de diferentes

antibióticos sobre la resistencia a la colonización porque hay muy pocos estudios detallados que examinen esto específicamente. Sin embargo, algunos antibióticos parecen ser más capaces que otros de mantener el estado de la flora gastrointestinal autóctona. [41](#), [51](#)

Los pacientes tienden a ser más vulnerables que los voluntarios a los cambios en la resistencia a la colonización y el crecimiento excesivo de enterococos precede a la infección del tracto urinario, las heridas, los sitios de los catéteres y/o la sangre. [3](#), [43](#), [45](#) Al igual que con *Pseudomonas*, las opciones terapéuticas para aislados clínicamente significativos son limitadas y el manejo se ha complicado aún más por un aumento en la resistencia a la amoxicilina y la gentamicina. [52](#) GRE son prácticamente intratables, [53](#) y se analizan más adelante.

## **Clostridium difficile**

*C. difficile* se ha asociado durante mucho tiempo con una variedad de enfermedades clínicas, desde diarrea asociada a antibióticos hasta colitis pseudomembranosa. El crecimiento excesivo de *C. difficile*, con o sin síntomas clínicos, no se asocia exclusivamente con las cefalosporinas y se ha informado después de la administración de muchos otros antibióticos. [54](#) Sin embargo, el crecimiento excesivo ocurre con mayor frecuencia después del tratamiento con cefalosporinas. [19](#), [41](#), [55](#) - [57](#) Los voluntarios sanos que recibieron cefalosporinas orales prácticamente todos excretan *C. difficile* después de 10 días de tratamiento. [58](#) Las opciones de tratamiento para pacientes comprometidos suelen incluir vancomicina o metronidazol orales, o ambos. Los fracasos del tratamiento ocurren con frecuencia y precipitan al paciente hacia y fuera del aislamiento, tal es la propensión a la propagación de este anaerobio formador de esporas. [59](#) El organismo también puede estar asociado con brotes, que son debilitantes para los pacientes y costosos para el hospital. [57](#), [60](#), [61](#)

Ha habido un aumento sustancial de *C. difficile* en el Reino Unido durante la última década. [62](#) Es posible que el respaldo de la Sociedad Torácica Británica a las cefalosporinas como tratamiento de primera línea para la neumonía adquirida en la comunidad haya desempeñado algún papel en el aumento de este organismo. [63](#) - [65](#) Una revisión reciente afirma que la asociación entre las cefalosporinas y el crecimiento excesivo de *C. difficile* está ahora tan bien establecida que no se deben prescribir cefalosporinas en las unidades de atención a personas mayores. [64](#) Esta opinión ya se ha transcrito con éxito en la práctica clínica, donde la restricción del uso de cefalosporinas ha resultado en una disminución en el número de pacientes con *C. difficile*. [66](#) , [67](#)

## **Candida albicans**

El crecimiento excesivo no es únicamente un dominio bacteriano. *C. albicans* espera cualquier oportunidad que le brinde la terapia antibacteriana; las infecciones por hongos a menudo siguen un tratamiento con antibióticos. Se ha demostrado consistentemente que la terapia antibacteriana es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de candidosis sistémica. [68](#) , [69](#) De ninguna manera es exclusivo del tratamiento con cefalosporinas, *Candida* crece demasiado después de la exposición a la mayoría de los antibióticos. [19](#) , [30](#) , [41](#) Sin embargo, son aquellos con el espectro de cobertura más amplio los que tienen más probabilidades de fomentar el crecimiento excesivo. [44](#) Las quinolonas y los aminoglucósidos, por ejemplo, no inducen candidosis con tanta rapidez ni con tanta frecuencia como las cefalosporinas. [70](#) , [71](#) Cuando los voluntarios reciben cefalosporinas orales, la mayoría queda colonizada por levaduras dentro de los 2 o 3 días posteriores al inicio de la terapia; [30](#) en otro estudio, un grupo que recibió amoxicilina no mostró ningún aumento en la colonización por *Candida* . [19](#) Los pacientes tratados con cefaclor, cefalexina, cefradina, cefuroxima, ceftriaxona, latamoxef o ceftazidima tienen un mayor riesgo de

desarrollar *Candida* . [2](#), [44](#) Los voluntarios que recibieron ceftriaxona parenteral también mostraron un crecimiento excesivo de levaduras en la flora fecal. [48](#) Los pacientes quirúrgicos tratados con cefalosporinas demuestran una mayor colonización por *Candida* . [72](#) Es común que los pacientes tengan *Candida* a partir de un hisopo de garganta poco después de iniciar el tratamiento con cefotaxima. Estos pacientes también corren el riesgo de padecer candiduria, especialmente si el paciente está cateterizado. [73](#) Puede aparecer candidemia si se ignora la colonización de sitios superficiales y/o la orina. [68](#), [74](#) Cuantos más sitios crezca *Candida* , mayor será el riesgo de candidosis invasiva. [75](#) Tratar el crecimiento excesivo de *Candida* clínicamente significativo es difícil, especialmente cuando hay tan pocos agentes antifúngicos disponibles.

Ha habido un enorme aumento en las infecciones por *Candida* en los últimos 20 años [76](#), [77](#) y no hay señales de que las cifras estén disminuyendo. [78](#) En pacientes hospitalizados, la tasa de infección del torrente sanguíneo debida a *Candida* spp. aumentó casi un 500% durante el decenio de 1980. [76](#), [77](#) Si bien puede haber varias razones diferentes para esto, incluida una mayor concienciación, más intervenciones clínicas y mejores técnicas de laboratorio, la creciente cantidad de *Candida* refleja el uso cada vez mayor de cefalosporinas introducidas durante este período.

## **Tendencias recientes en la etiología de las infecciones adquiridas en hospitales**

---

Ha habido un cambio importante en la etiología de las infecciones adquiridas en hospitales durante la década de 1980 en comparación con la década de 1970, es decir, un aumento en el aislamiento de laboratorio de SNC, *Candida*, *S. aureus*, enterococos , *P. aeruginosa* y *Enterobacter* entre 1980 . y 1986-1989. [77](#), [79](#) En conjunto, los cambios se están alejando de patógenos

más fáciles de tratar hacia patógenos más resistentes con menos opciones de terapia. [79](#), [80](#)

Dada la complejidad y elección de la terapia antibiótica hoy en día, es difícil encontrar evidencia específica de la asociación del sobrecrecimiento comensal con las cefalosporinas solas. Un estudio analizó la bacteriemia adquirida en el hospital en una unidad de cuidados intensivos para adultos durante 25 años (1971-1995). [32](#) Aquí, el uso de amoxicilina más gentamicina fue reemplazado gradualmente por cefalosporinas como primera opción para el tratamiento de pacientes bacteriémicos. Durante los últimos cinco años del estudio, el número de bacteriemias se duplicó, en gran parte debido al mayor aislamiento de enterococos, del SNC, de organismos gramnegativos intrínsecamente resistentes a los antibióticos (en particular, *P. aeruginosa*) y de *Candida* .. Si bien las cefalosporinas se introdujeron a principios de los años 1980, su frecuencia de prescripción no igualó a la de la gentamicina hasta los años 1990. Los organismos destacados son los mismos que ya se mencionaron como asociados con la terapia con cefalosporinas. Los autores atribuyeron el cambio en el espectro de organismos a los cambios en los antibióticos utilizados durante el período estudiado. [32](#)

Un estudio adicional muestra que si se reduce el uso de cefalosporinas como parte de una reducción general en la prescripción de antimicrobianos, hay una disminución de las infecciones adquiridas en el hospital, a saber, bacteriemias por enterococos y gramnegativos seleccionados, y colonización o infección por MRSA y *S. maltophilia* . [81](#) Otros han documentado la asociación de las cefalosporinas con estafilococos, enterococos, bacilos gramnegativos multirresistentes, levaduras y *C. difficile* . [2](#), [82](#), [83](#)

La siguiente sección describe un grupo de bacterias multirresistentes que aumentan rápidamente en los hospitales de todo el mundo. Parece que el uso de cefalosporinas selecciona y fomenta la propagación de estos organismos. Incluso es posible que las cefalosporinas

desempeñen un papel en el inicio molecular de la resistencia en algunos casos.

## Microorganismos con resistencia adquirida.

---

### Coliformes productores de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

Las  $\beta$ -lactamasas son los principales determinantes de la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. [84](#) Todas las bacterias Gram negativas elaboran enzimas  $\beta$ -lactamasas mediadas cromosómicamente. Estos suelen ser niveles bajos en coliformes aislados de entornos libres de humanos, pero pueden inducirse en una amplia variedad de especies mediante la exposición a fármacos  $\beta$ -lactámicos. [85](#), [86](#)

La prevalencia de las  $\beta$ -lactamasas ha obligado a las compañías farmacéuticas a buscar agentes alternativos que sean resistentes al ataque de las  $\beta$ -lactamasas. [87](#) Inicialmente, la cefotaxima y la ceftazidima se consideraban indestructibles de las  $\beta$ -lactamasas mediadas por plásmidos, pero desde entonces esta creencia se ha hecho añicos tras una cascada de informes que describen la resistencia mediada por plásmidos a ambos fármacos. [88](#), [89](#) En la actualidad, cada año se describen un número cada vez mayor de BLEE mediadas por plásmidos. Casi todos ellos son derivados de las conocidas  $\beta$ -lactamasas TEM y SHV-1. [90](#) Las variantes de estas inactivan las cefalosporinas y monobactamas de tercera generación, habiendo surgido por mutación espontánea y siendo sólo marginalmente diferentes en la secuencia de aminoácidos de las enzimas originales. [1](#) Un mecanismo adicional de resistencia es la captura en plásmidos de genes normalmente cromosómicos de *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* o *P. aeruginosa*, que pueden proporcionar a *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* resistencia a los  $\alpha$ -metoxi- $\beta$ -lactámicos (cefotaxima y cefotetán) como así como a oxiimino- $\beta$ -lactámicos (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima). [91](#) Por

tanto, un organismo resistente aislado durante el tratamiento con una cefalosporina puede demostrar una susceptibilidad reducida a otros antibióticos, no necesariamente dentro de la misma clase química. [92](#)

Los coliformes multirresistentes están asociados con el uso elevado de cefalosporinas, en particular cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima. [5-9](#), [44](#), [87](#), [93-97](#) Estos antibióticos inducen y seleccionan coliformes ESBL (ESBLC). [87](#), [95](#), [98](#) Si se evitan las cefalosporinas, hay menos posibilidades de seleccionar estas bacterias altamente resistentes y aumentan las tasas de susceptibilidad a coliformes. [5](#), [99](#) *En un hospital de Nueva York, los aislamientos de E. cloacae multirresistente procedentes de la unidad de cuidados intensivos aumentaron espectacularmente entre 1988 y 1990. [97](#) Como respuesta, se restringió severamente el uso de ceftazidima en favor de piperacilina en combinación con un aminoglucósido. Tras este cambio, la susceptibilidad de los aislados de E. cloacae a la ceftazidima aumentó del 54% al 75%, mientras que el número total de E. cloacae multirresistentes disminuyó. No se observaron otros cambios importantes en los patrones de susceptibilidad. [97](#)*

Algunos coliformes resistentes simplemente colonizan a los pacientes; otros invaden para causar infección. [8](#) Sin embargo, otras cepas epidémicas se propagan y provocan brotes de enfermedades prácticamente intratables. [100](#), [101](#) La ubicación de los mecanismos de resistencia a los antibióticos en los plásmidos facilita la fácil propagación entre especies y géneros, y es más probable que ocurra en el tracto gastrointestinal. [46](#), [102](#)

Algunos médicos ya han reconocido el hecho de que el uso de cefalosporinas puede desempeñar un papel en la selección de BLEE y, por lo tanto, prescriben amoxicilina junto con un antibiótico de otra clase para el tratamiento de primera línea de las neumonías adquiridas en la comunidad. [87](#) De manera similar, algunos cirujanos han vuelto a la combinación "antigua" de amoxicilina y gentamicina para pacientes quirúrgicos. [87](#) Es menos probable que esta última

combinación fomente el crecimiento excesivo de enterococos, levaduras y *C. difficile* susceptibles que lo que ocurriría si una cefalosporina fuera el antibiótico de elección. [3](#), [19](#), [57](#), [72](#)

Los hospitales contienen una reserva concentrada de coliformes resistentes, pero existe una versión diluida en la comunidad. El camino entre el hospital y la comunidad es en ambos sentidos. [103](#) Incluso los pacientes que no han tenido contacto previo con el hospital pueden presentar una infección clínicamente significativa por coliformes multirresistentes. [104](#) Los pacientes críticamente enfermos en unidades de cuidados intensivos adquieren rápidamente dichos organismos, incluso si no han sido colonizados previamente, y a menudo se produce una batalla entre el microbiólogo y el organismo por el tiempo que permita al paciente recuperarse de la patología inicial antes de sucumbir a los microbios resistentes adquiridos en el hospital.

## **Neumococos resistentes a la penicilina**

La infección clínicamente significativa por neumococos resistentes a la penicilina (PRP) prevalece en todo el mundo. [105](#) En la actualidad, la CMI mediana para las cepas en EE. UU. se sitúa entre 0,05 y 0,1 mg/l y sigue aumentando. La mayoría de las infecciones por neumococos de resistencia intermedia (CIM 0.1 a 1.0 mg/L de penicilina) se pueden tratar con dosis mayores de penicilina, pero ahora las cepas aisladas muestran resistencia de alto nivel (>2.0 mg/L). [106](#) Algunos de ellos demuestran resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, y esta proporción también está aumentando. [106](#)

Los PRP se asocian con una terapia antimicrobiana previa extensa, [107](#) particularmente con antibióticos  $\beta$ -lactámicos. [108](#) - [112](#) Pueden seleccionarse en el sitio de la infección o en la nasofaringe. [109](#) Las cepas resistentes pueden incluso residir en la nasofaringe antes de iniciar el tratamiento y luego son estimuladas por el antibiótico administrado. También es posible que las cepas susceptibles a la penicilina se transformen *in vivo* en cepas que tengan

una menor susceptibilidad a la penicilina. [113](#) En teoría, cualquier antibiótico tiene el potencial de seleccionar cepas resistentes siempre que la concentración local del fármaco sea lo suficientemente alta como para inhibir las células susceptibles y al mismo tiempo fomentar un subconjunto resistente. [109](#) El riesgo de selección aumenta si los pacientes reciben dosis insuficientes o ciclos prolongados de antibióticos, o si se prescriben medicamentos con actividad inadecuada contra los neumococos. [114](#), [115](#)

Se ha considerado ampliamente que las aminopenicilinas son desproporcionadamente responsables de la selección del PRP, pero esto puede deberse sólo a que la aparición de este patógeno coincidió con un mayor consumo de estos antibióticos. [116](#) Es muy posible que una mayor prescripción de otros antibióticos, por ejemplo, cefalosporinas, macrólidos y cotrimoxazol, sea igual o más importante que las aminopenicilinas en la promoción del PRP. [116](#) - [119](#) Los estudios que examinan el efecto de los antibióticos sobre la portación de PRP a menudo tienen errores en su diseño y conclusiones. [109](#) Los autores no suelen calcular las presiones selectivas relativas de diferentes clases de antibióticos; [117](#) - [119](#) en muchos estudios, los investigadores ni siquiera logran identificar los antibióticos específicos administrados y se refieren únicamente al término genérico "antibióticos". [109](#) Aún más inusualmente, algunos autores identifican las clases de antibióticos que seleccionan cepas resistentes, pero no logran completar el análisis. En uno de estos estudios, se demostró que co-amoxiclav se asociaba con un aumento mínimo en la incidencia de portadores de PRP (del 14 % al 16 %), mientras que el uso de otros antibióticos no identificados se asociaba con un aumento mucho mayor en la incidencia de PRP ( del 39% al 70%). [120](#)

Es indiscutible que las aminopenicilinas promueven el transporte de PRP porque, al igual que otros  $\beta$ -lactámicos, seleccionan cepas de PRP ya presentes en la orofaringe. También se da el caso de que existen otros estreptococos resistentes a la penicilina presentes en la cavidad

bucal, que podrían servir como reservorios de genes de resistencia que conducen a alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) de los neumococos. [121](#)

Hay algunos estudios que detallan una conexión entre las cefalosporinas y el PRP. [2](#), [105](#), [109](#), [122](#) - [124](#) Se compara la eficacia de cefixima versus co-amoxiclav en niños con otitis media aguda. [124](#) La cefixima se asoció con una tasa de selección de PRP del 41,9%, en comparación con el 15,9% de coamoxiclav. [124](#) La selección de PRP por las cefalosporinas orales, tanto *in vitro* como *in vivo*, puede explicarse por sus actividades reducidas contra el PRP, así como por el hecho de que la modificación de una única proteína fijadora de penicilina, PBP 2x, puede resultar en un marcado aumento de los países de ingresos medios. [124](#) - [126](#) La selección por las cefalosporinas ocurre con mayor frecuencia que por la amoxicilina. [125](#) Incluso las cefalosporinas de amplio espectro muy potentes son capaces de seleccionar PRP. [117](#) En un estudio en el que se comparó una dosis única de ceftriaxona con un ciclo de 10 días de co-amoxiclav para niños con otitis media aguda en un área de alta prevalencia de PRP, se seleccionó casi el doble de PRP con cefalosporina que con co-amoxiclav. (27,4% y 14,5%, respectivamente). [117](#)

Otro trabajo indica que las cefalosporinas orales promueven mutantes con CIM más altas de las cefalosporinas parenterales de tercera generación que de la penicilina. [105](#) Las cefalosporinas orales a menudo se recetan para la faringitis estreptocócica, donde normalmente residen los neumococos colonizadores. El uso de estos agentes puede ser responsable del aumento repentino del PRP registrado en una encuesta comunitaria en Irlanda del Norte; [127](#) Sin duda, su consumo se ha correlacionado con la prevalencia de resistencia alta a la penicilina en España. [128](#) La inferencia es, por lo tanto, que las cefalosporinas seleccionan y fomentan la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en los neumococos que colonizan la orofaringe. [109](#) Además, el PRP tiene un mayor potencial de propagación que las cepas susceptibles. [129](#) La

resistencia concurrente a otros antibióticos, incluidos macrólidos y cotrimoxazol en cepas multirresistentes, no sólo seleccionará un número aún mayor de poblaciones resistentes en la nasofaringe, sino que también puede provocar fracasos clínicos, aumentando así el riesgo de diseminación del PRP. [130](#) La patogenicidad de este organismo es tal que la creciente incidencia en todo el mundo es una gran preocupación para los médicos.

## **SAMR**

La prevalencia de MRSA también es motivo de preocupación. [131](#) *El propio S. aureus* siempre ha sido considerado un patógeno y ahora sólo quedan unos pocos antibióticos eficaces contra las cepas resistentes. El uso potencial de cualquier miembro del grupo de los  $\beta$ -lactámicos se excluye una vez que *S. aureus* se vuelve resistente a la meticilina. <sup>1</sup> Hay un aumento constante de casos nuevos a nivel nacional y una proporción cada vez mayor de MRSA del número total de bacteriemias estafilocócicas. [132](#)

MRSA se describió por primera vez en 1961 en Gran Bretaña, pero a pesar del temor a su propagación, sólo hubo brotes esporádicos en las décadas de 1960 y 1970. [133 - 135](#) Las cefalosporinas se introdujeron ampliamente en 1980 y las primeras epidemias de MRSA se informaron en Londres a mediados de la década de 1980. [136](#) En 1990, la mayor parte del Reino Unido se vio afectada.

La experiencia japonesa cita la introducción de cefalosporinas de segunda y tercera generación a principios de los años 1980 como un factor importante en la aparición y propagación del SARM en los hospitales de Tokio. [137 - 139](#) El aumento constante de MRSA en Europa, incluidos Gran Bretaña e Italia, también se ha atribuido al uso de cefalosporinas. [40](#), [122](#), [135](#), [140 - 142](#) Un informe de Estados Unidos describe un brote comunitario de MRSA entre consumidores de drogas intravenosas que se autoadministraban cefalosporinas con fines profilácticos. [143](#)

Al menos tres mecanismos explican la resistencia a la meticilina en *S. aureus* : producción de PBP 2a o 2' codificada por el gen cromosómico *mec* (A), producción de PBP modificadas e inactivación de meticilina por  $\beta$ -lactamasa. <sup>144</sup> No hay pruebas suficientes para demostrar el papel molecular que desempeñan los antibióticos en la adquisición de estos mecanismos, pero se cree ampliamente que los antibióticos están asociados con la inducción, selección y propagación de MRSA. <sup>137, 138, 140, 145 - 151</sup> La hipótesis de la inducción se origina en primer lugar a partir de procedimientos de entrenamiento, mediante los cuales *S. aureus sensible a la meticilina*(MSSA) se cultiva en caldo que contiene niveles sub-MIC de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, en particular, cefazolina y ceftizoxima. <sup>138</sup> Es posible crear MRSA (CMI > 1000 mg/L) a partir de tales experimentos, aunque es bastante más difícil transponerlos a un contexto clínico. También se pueden identificar clones resistentes a la meticilina a partir de *S. aureus* específicamente resistentes a los antibióticos cefamicina, <sup>146</sup> y la exposición seriada de *S. aureus* a discos de cefalexina induce el desarrollo de estafilococos con resistencia cruzada a la cefalexina y la meticilina. <sup>152</sup> Este último trabajo también demostró que una vez inducida, la capacidad de resistencia a la meticilina no se perdía fácilmente. <sup>152</sup> Considerando la selección, algunos autores citan específicamente la terapia con cefalosporinas como un factor importante en la aparición de MRSA. <sup>149 - 151</sup> Una vez establecido, el uso continuo de cefalosporinas fomenta la propagación del organismo. <sup>137, 151</sup>

Es razonable suponer que todos los miembros de la clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen alguna capacidad para inducir resistencia a la meticilina en los estafilococos, aunque es difícil de demostrar. <sup>152</sup> Es aún más difícil repartir la capacidad para el proceso de selección entre agentes  $\beta$ -lactámicos individuales. <sup>15, 153</sup> Sin embargo, si la capacidad de generar MRSA se considera similar entre los agentes  $\beta$ -lactámicos, entonces las cefalosporinas asumen gran parte de la responsabilidad debido a la frecuencia de su uso.

Hay otras cuestiones que pueden ser importantes en la evolución del MRSA. Podemos aceptar que la hipótesis más plausible es la exposición repetida de *S. aureus* a antibióticos  $\beta$ -lactámicos, [152](#), [154](#) pero también es posible que dosis inadecuadas, o un ciclo demasiado corto, de los mismos agentes no logren erradicar la infección por SASM. mientras presenta el anillo  $\beta$ -lactámico al organismo como plantilla o desencadenante. Una mala prescripción, o el incumplimiento por parte del paciente, fomentaría la mutación bacteriana para producir mecanismos de resistencia eficaces o, más probablemente, facilitaría la expansión clonal de un miembro de la población que ya tiene capacidades genéticas para la resistencia a la meticilina. [154](#) Pero probablemente estos no sean los únicos factores por los cuales MSSA se convierte en MRSA. También es posible que los genes de resistencia a la meticilina se transfieran a *S. aureus* desde *Staphylococcus epidermidis*. [138](#), [155](#), [156](#)

Las características de resistencia a los antibióticos pueden transferirse entre estafilococos coagulasa negativos y coagulasa positivos y esto incluye la resistencia a la meticilina. [156](#) La mayoría de los hospitales tienen *S. epidermidis* endémico resistente a la meticilina (MRSE) en el ambiente, además de personal y pacientes colonizadores, [10](#), [12](#), [13](#), [157](#) y los pacientes recién ingresados pronto quedan colonizados con SNC multirresistente. [11](#), [12](#), [16](#), [17](#) Los pacientes pueden incluso ser admitidos con MRSE en la piel en el sitio de operación propuesto, lo que, según sugirieron los autores, debería cuestionar el uso de cefalosporinas profilácticas. [22](#) Este estudio en particular se centró en pacientes ingresados para implantes protésicos de cadera, en quienes se demostró que las infecciones postoperatorias más comunes eran causadas por estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina. [22](#)

La consecuencia de la profilaxis con cefalosporinas se ilustra en dos estudios clínicos de pacientes quirúrgicos, el primero de los cuales mostró que se detectó MRSE en grandes cantidades en la piel de

pacientes quirúrgicos dentro de los 5 días posteriores a la exposición a cefalosporinas administradas antes de la operación. [18](#) El segundo demostró que sólo tres dosis de cefuroxima fomentaron la aparición de MRSE en receptores de injertos aórticos en el plazo de 1 semana. [158](#) Una vez colonizados, el uso adicional de antibióticos  $\beta$ -lactámicos ejerce la presión de selección necesaria para un aumento continuo de estafilococos resistentes a meticilina. [14](#), [15](#), [137](#), [147](#), [151](#) Como es el caso de que todas las personas están colonizadas con *S. epidermidis* y una de cada tres personas están colonizadas por *S. aureus*, la propensión a la selección y propagación de estafilococos resistentes a la meticilina y el potencial de intercambio genético entre especies de estafilococos se hace evidente de inmediato. [137](#), [155](#), [156](#)

Existe una asociación directa entre MRSA y cefalosporinas. Asensio *et al.* [159](#) demostraron que los pacientes que habían recibido tratamiento durante >5 días con cefalosporinas tenían tres veces más probabilidades de adquirir MRSA que aquellos que no habían recibido estos agentes. Esto concuerda con otros estudios, que detallan una asociación significativa de las cefalosporinas con la adquisición de MRSA. [149](#) - [151](#), [160](#) Por el contrario, un estudio que demostró los efectos de reducir el uso de cefalosporinas en tres salas médicas de cuidados intensivos para ancianos mostró que el número de infecciones por MRSA se redujo a la mitad; También hubo una caída del 42% en el número de infecciones por *C. difficile*. [66](#) Otro informó una disminución en el número de aislamientos de MRSA del 35% al 23%, luego de la introducción de estrategias de control, incluida la decisión de disminuir el uso de cefalosporinas en favor de piperacilina-tazobactam. [161](#) MRSA parece ser un indicador sensible de la calidad de la higiene hospitalaria en general, [162](#) ya que está asociado con otros organismos hospitalarios de interés. [66](#), [81](#), [161](#) Si un hospital logra controlar el MRSA, también controla otros organismos hospitalarios. [162](#)

Recientemente, se publicó un informe que detalla las muertes de cuatro niños por infecciones por MRSA, tres de los cuales habían recibido originalmente una cefalosporina. [163](#) Las cefalosporinas tienen poca actividad contra MRSA; [164](#) - [166](#) es posible que el uso de estos antibióticos no sólo seleccione MRSA, sino que fomente una mayor virulencia. [151](#) , [161](#) Ciertamente, la cefazolina profiláctica es un factor de riesgo para infecciones profundas de heridas quirúrgicas con cepas de *S. aureus* límite susceptibles a la oxacilina . [167](#)

## GRE

Los enterococos también se han convertido en una causa importante de infección hospitalaria en los últimos 20 años. [4](#) La resistencia natural a la penicilina y las cefalosporinas se ha visto aún más complicada por la resistencia adicional a la amoxicilina, coamoxiclav, gentamicina y ahora a los glicopéptidos. [53](#) , [168](#) Prácticamente no hay antibióticos disponibles para el tratamiento de enterococos resistentes clínicamente significativos ni medios para eliminar a los portadores asintomáticos. [28](#) , [169](#)

Ya se ha discutido la asociación entre el tratamiento con cefalosporinas y el crecimiento excesivo de enterococos. Por lo tanto, se deduce que los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) también están asociados con el uso de cefalosporinas. [170](#) , [171](#) Un informe reciente describe cómo el ERV hiperendémico en una unidad de hematología se erradicó eficazmente al cambiar de ceftazidima a piperacilina-tazobactam como tratamiento de primera línea para los neutropénicos febriles. La reintroducción de ceftazidima estuvo acompañada por un regreso de ERV, a pesar de la continua atención a la higiene y la vigilancia. [170](#) Un estudio mencionado anteriormente fue testigo de una caída en el número de aislamientos de ERV del 16% al 5% después de restringir las cefalosporinas a favor de piperacilina-tazobactam. [161](#) Los brotes de ERV pueden controlarse cambiando de cefalosporinas a aztreonam, [172](#) o de cefalosporinas a aminoglucósidos. [173](#)

Los ERV también están relacionados con el uso de glicopéptidos en hospitales [151](#), [168](#), [174](#) y en animales, [174](#), [175](#) y se ha asumido que este es el factor más importante en la selección de estos organismos. [171](#) Sin embargo, si se examinan las indicaciones del tratamiento con vancomicina, es evidente que algunas de estas indicaciones en realidad se generan por el uso de cefalosporinas, [3](#), [6](#), [151](#), [176](#) es decir, no sólo existe una asociación directa de las cefalosporinas con los ERV, sino que uno indirecto, mediante el cual las cefalosporinas seleccionan otros organismos que requieren tratamiento con vancomicina, que *luego* conduce a la selección de VRE. [151](#) Los estafilococos resistentes a la meticilina, por ejemplo, ya relacionados con el uso generalizado de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluidas las cefalosporinas, justifican el tratamiento con vancomicina iv para pacientes gravemente infectados. [23](#), [168](#), [177](#) Se utiliza aún más vancomicina, con fines profilácticos, si los pacientes en riesgo ingresan en un hospital con estafilococos endémicos resistentes a meticilina. [22](#), [26](#) Los enterococos sensibles a los glucopéptidos, seleccionados mediante el uso de cefalosporinas, ocasionalmente requieren tratamiento con vancomicina, especialmente si son resistentes a los aminoglucósidos. [3](#), [52](#) Pacientes con *C. difficile* la colitis, otra secuela del tratamiento con cefalosporinas, también requiere tratamiento con vancomicina. [171](#), [178](#) Por lo tanto, el uso de cefalosporinas se asocia con varios organismos diferentes, cuyo tratamiento puede incluir vancomicina. Un mayor uso de vancomicina podría entonces seleccionar organismos resistentes a la vancomicina, incluido el VRE. El escenario de *C. difficile* se puede considerar más a fondo con respecto a la evolución de VRE, porque un paciente tratado con antibióticos de cefalosporina sufre un crecimiento excesivo simultáneo de *C. difficile* y enterococos. [176](#), [179](#) Si sobreviene diarrea intensa, el tratamiento suele consistir en vancomicina oral. De este modo, una gran cantidad de enterococos naturalmente resistentes quedan expuestos a la vancomicina no absorbible y el intestino proporciona un excelente sitio para la selección. [46](#) (Los pediococos, leuconostoc y lactobacilos resistentes a la vancomicina habitan en la boca, el intestino

y el tracto genital, pero estos no parecen ser la fuente de los genes que codifican la resistencia adquirida en los enterococos. 180 ) Cuando se analizan las heces para detectar ERV, se encuentra que [los](#) pacientes ser positivos a menudo también están colonizados por *C. difficile* ; algunos incluso tienen MRSA para completar el paquete. [179](#) En resumen, por lo tanto, puede ser que el uso intensivo de cefalosporinas sea la principal fuerza impulsora detrás de la creciente prevalencia de ERV, en lugar de los glicopéptidos.

Esta hipótesis también está respaldada por estudios que informan que la vancomicina parenteral no parece ser un factor de riesgo importante para la adquisición de VRE, [181](#), [182](#) ni la administración de grandes cantidades de vancomicina oral para un brote de *C. difficile* pareció generar un problema con ERV. [173](#) Además, la restricción exitosa de la prescripción de vancomicina no ha tenido ningún efecto sobre la aparición de ERV en algunos centros. [183](#), [184](#)

Una complicación adicional con respecto a los ERV en un hospital tiene que ver con su capacidad para sobrevivir a largo plazo en el medio ambiente. [185](#) Vale la pena promover la higiene ambiental en un hospital, especialmente porque no existen protocolos efectivos para eliminar los ERV del tracto gastrointestinal humano. [28](#), [186](#) El ambiente hospitalario puede no ser tan templado como el intestino humano, pero aun así puede proporcionar un medio apropiado mediante el cual los organismos puedan transferir genes de resistencia. [187](#), [188](#) El intercambio de genes entre organismos grampositivos está bien documentado. [189](#), [190](#) MRSA es otro organismo conocido por su capacidad para sobrevivir en el ambiente hospitalario, pero no hay evidencia de que los enterococos resistentes hayan contribuido a la aparición de cepas de MRSA tolerantes a glicopéptidos. [191](#)

## **Estudios in vitro sobre los efectos farmacodinámicos de las cefalosporinas.**

---

Hasta ahora, esta revisión se ha centrado en el problema de la selección y el crecimiento excesivo de organismos asociados con la terapia con cefalosporinas. Un tema común subyacente a este problema es la incapacidad de estos antibióticos para erradicar eficazmente organismos clave, fomentando así la supervivencia con o sin una mayor resistencia a los antibióticos. En este contexto, trabajos recientes sobre el mecanismo de acción de las cefalosporinas ofrecen algunas explicaciones *in vitro* para estas observaciones clínicas. [192](#)

Los estudios microscópicos sobre el efecto de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos en células bacterianas en concentraciones superiores a la CIM permiten distinguir entre amoxicilina y cefalexina. [193](#) La secuencia de eventos es la inhibición de la división celular seguida de lisis; Esto ocurre muy rápidamente con la amoxicilina, ya que el crecimiento celular apenas alcanza dos unidades celulares de longitud antes del inicio de la lisis. Sin embargo, con la cefalexina hay un período significativo de crecimiento filamentoso antes de que la célula se lisa, generalmente como resultado de una ruptura repentina de la pared celular. Se pueden observar filamentos en muestras clínicas de pacientes con infecciones gramnegativas tratadas con una variedad de  $\beta$ -lactámicos y, en particular, aminotiazolil cefalosporinas, por ejemplo, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona. Esta propiedad ha llevado a un autor a afirmar que el crecimiento bacteriano en realidad no es inhibido por los antibióticos formadores de filamentos y de ello se deduce que la síntesis general de la pared celular tampoco se inhibe en un grado significativo. [194](#) También se podría decir que el tiempo utilizado por las cefalosporinas para la formación de filamentos es tiempo disponible para la inducción de resistencia a los antimicrobianos, mientras que el uso de otros agentes que inducen la muerte celular temprana reduciría el riesgo de tal evento.

Las células filamentosas que se desarrollan en presencia de cefalosporinas eventualmente se lisan como resultado de una ruptura

repentina de la pared celular, generalmente en un punto donde normalmente habría tenido lugar la división celular. [193](#) La formación de células redondas y una lisis rápida se pueden lograr mediante el uso de concentraciones más altas de antibióticos predominantemente formadores de filamentos. [192](#), [195](#) Por lo tanto, estos antibióticos no precipitan la rápida lisis celular y los efectos bactericidas más comúnmente asociados con los agentes  $\beta$ -lactámicos, pero promueven la generación de formas aberrantes que pueden sobrevivir *in vivo*.. Esto puede tener implicaciones clínicas; primero, porque algunas bacterias pueden persistir en pacientes que siguen un tratamiento con uno de estos antibióticos; en segundo lugar, ya que la supervivencia puede incluir la generación de progenie tolerante o incluso resistente, y en tercer lugar, al evaluar la liberación de endotoxinas tras la exposición a antibióticos. [196](#)

La formación de filamentos conduce a un rápido aumento en la producción de endotoxinas y, en última instancia, a la liberación de endotoxinas cuando estas células se lisan. [197](#) Hay varios estudios que respaldan esto. [198](#) - [200](#) Dosis más altas de antibióticos formadores de filamentos pueden, alternativamente, producir esferoplastos más frágiles, que tenderían a lisarse y, por lo tanto, reducirían la propensión al shock endotóxico. [196](#), [201](#) Es posible, por lo tanto, que la elección y la dosis de un agente antimicrobiano para un paciente con shock séptico puedan ser clínicamente cruciales. [196](#)

## Conclusión

---

Esta revisión ha intentado reconstruir algunas de las sospechas que rodean a una clase de antibióticos muy utilizada. Existe fuerte evidencia que sugiere que las cefalosporinas han desempeñado un papel importante en el fomento de los organismos discutidos. Los países, e incluso los hospitales individuales, que han impuesto un uso bajo de cefalosporinas a través de educación, políticas estrictas de antibióticos y sanciones en la prescripción, actualmente están

experimentando tasas relativamente bajas de organismos multirresistentes. [66](#), [135](#), [141](#), [142](#), [161](#), [202](#) Los países donde se usan más a menudo las cefalosporinas tienen tasas de resistencia mucho más altas. [122](#), [137](#), [141](#), [203](#) Sin embargo, es difícil determinar si es la restricción específica de los antibióticos de cefalosporina de forma aislada la responsable de las tasas más bajas de resistencia o, de hecho, un efecto general del control de todas las clases de *antibióticos*. [135](#) En defensa de la primera opinión, la mayoría de las referencias citadas apuntan específicamente a las cefalosporinas como actores clave en el vínculo entre el uso de antibióticos y la prevalencia de organismos multirresistentes.

Para agravar el problema está el hecho de que los microbiólogos aún tienen que definir completamente los mecanismos que vinculan el uso de antibióticos y la resistencia a los antibióticos. Es casi seguro que los colegas que prescriben se preguntarán cómo un solo grupo de antibióticos, dentro de la amplia clase de  $\beta$ -lactámicos, podría ser la fuerza impulsora más importante detrás del aumento continuo de organismos resistentes, incluso teniendo en cuenta una actividad y popularidad de amplio espectro. [83](#), [204](#), [205](#) Convencer a los médicos de que la terapia con antibióticos debe adaptarse más estrechamente al paciente requiere pruebas científicas y esto aún no es evidente. Cambiar las prácticas actuales de prescripción de antibióticos exige una fuerte presencia microbiológica, políticas sólidas en materia de antibióticos, educación y apoyo de laboratorio, así como una evaluación más cuidadosa del paciente infectado y del patógeno potencial, confirmado o no. [206](#)

Si resulta difícil convencer a los colegas de los beneficios clínicos y a largo plazo de disminuir el uso de cefalosporinas, entonces los financiadores de la atención sanitaria pueden ofrecer su opinión. Aparte de los beneficios económicos de reducir la cantidad de estos medicamentos adquiridos, se pueden lograr ahorros sustanciales al reducir el número de pacientes que requieren tratamiento por las

consecuencias del crecimiento excesivo resultante de la terapia con cefalosporinas. [81](#), [207](#)

Se ha sugerido que la libertad clínica de la que disfruta la profesión médica para prescribir lo que quieran, cuando quieran, debería revisarse para la prescripción de antimicrobianos. [208](#) Incluso los médicos experimentados pueden no darse cuenta de que administrar antibióticos a un paciente afecta no sólo a ese paciente, sino también a su entorno y a todas las demás personas que entran en contacto con ese entorno. [204](#), [209](#), [210](#) Eliminar el derecho a prescribir libremente antimicrobianos dividiría a la profesión médica y supondría una carga monumental para los especialistas en microbiología y enfermedades infecciosas. También puede haber repercusiones para los dentistas y enfermeras prescriptoras. Incluso si se implementara esta política, las prácticas inadecuadas de control de infecciones y antibióticos en otras partes del mundo erosionarían cualquier progreso logrado para detener el aumento de organismos multirresistentes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) debe asumir cierta responsabilidad en la promoción del debate internacional sobre el uso de antimicrobianos en todo el mundo.

Se requiere un enfoque multifacético para el control de organismos multirresistentes. [202](#) Hay una variedad de estrategias, algunas de las cuales ya se han mencionado, es decir, políticas de antibióticos, uso sensato de antimicrobianos por parte de los médicos, apoyo de laboratorio, participación de la OMS y fortalecimiento del papel de los microbiólogos y médicos especialistas en enfermedades infecciosas. La educación para todos es de vital importancia y en particular, quizás, para los estudiantes de medicina, para quienes la enseñanza de la microbiología debería volver a ser una prioridad dentro del plan de estudios de pregrado. [211](#)

Los farmacéuticos desempeñan un papel importante en la restricción de las ventas sin receta y en el asesoramiento que ofrecen. En los hospitales, auditan la prescripción, evalúan el cumplimiento de las

políticas y el formulario y emiten consejos sobre los mecanismos de suspensión de antibióticos de vía intravenosa a oral y de suspensión de antibióticos. El laboratorio de microbiología no puede proporcionar una identificación instantánea de todos los microorganismos, pero hay un número cada vez mayor de técnicas de diagnóstico rápido disponibles y se puede introducir el procesamiento de 24 horas de muestras no urgentes de pacientes de alto riesgo para evitar que una muestra languidezca hasta el siguiente trabajo. día. Las computadoras de laboratorio deben proporcionar los datos necesarios para múltiples estrategias de auditoría y vigilancia para el control de infecciones. La investigación farmacéutica, mejores definiciones de infección y los peligros de una prescripción prolongada son otros posibles problemas de control. [202](#)

En defensa de los antibióticos de cefalosporina, proporcionan una actividad útil contra varios patógenos comunes y su baja toxicidad tranquiliza a los médicos y evita la necesidad de niveles séricos. [212](#) Los pacientes alérgicos a la penicilina a veces dependen de una cefalosporina como único agente disponible. Sin embargo, no deben usarse para la profilaxis de rutina, pero su eficacia se preserva con una prescripción más racional. [22](#), [213](#), [214](#) Bien podría haber un argumento para revisar las dosis recomendadas para adultos, en particular, de las aminotiazolil cefalosporinas. La actividad bactericida reducida que conduce a los fenómenos de selección descritos puede estar relacionada con una dosificación inadecuada más que con un déficit terapéutico inherente. La penetración del tejido y la concentración en el sitio de la infección son otros factores a considerar.

También es pertinente decir que en ausencia de cefalosporinas se hubiera requerido un mayor uso de otros antibióticos. Es muy probable que estos no sólo hubieran generado sus propias estrategias de selección particulares, sino que también algunos agentes habrían producido casi con seguridad efectos tóxicos considerables, mucho más que las cefalosporinas. Sin embargo, es poco probable que hubiésemos

visto el prolífico aumento de organismos multirresistentes si las cefalosporinas nunca se hubieran introducido. Esto se debe a que pocos de los agentes existentes ofrecían una actividad de tan amplio espectro y una toxicidad tan baja y, en consecuencia, no se habrían prescrito universalmente. Se habría utilizado una mayor variedad de antibióticos, lo que habría difundido el potencial de selección. Quizás sea la popularidad de las cefalosporinas lo que se ha convertido en su perdición.

La aparición de resistencia sigue inevitablemente a la introducción de un nuevo antimicrobiano. En las unidades de cuidados intensivos, la promesa original que ofrecían las cefalosporinas como terapia de amplio espectro se vio erosionada casi de inmediato por la aparición de organismos resistentes, y su uso fue suplantado por el de quinolonas. *Sin embargo, el legado del uso intensivo de estos fármacos dio lugar a la aparición de Acinetobacter multirresistente . Ahora florece S. maltophilia , tras la introducción de los carbapenémicos.* <sup>215</sup> Esta ominosa progresión, que se ha desarrollado durante los últimos 20 años, puede compararse con una partida de ajedrez mundial; Cuando una pieza es capturada, otra se mueve para amenazar. <sup>216</sup> Por lo tanto, si cambiamos la elección de prescripción de las cefalosporinas a otra clase de antibióticos, las bacterias desarrollarán mecanismos de resistencia al nuevo grupo elegido. <sup>46</sup> La resistencia es el precio que uno paga por tener un antibiótico y usarlo, porque la naturaleza aborrece el vacío y lo llenará si puede. <sup>134</sup> En última instancia, es casi seguro que la terapia futura de la infección dependa de los inmunólogos, con la construcción de vacunas contra los determinantes de la virulencia o el trabajo continuo en el desarrollo de inhibidores de citocinas. <sup>210</sup> Estos últimos ya están mostrando beneficios positivos para los pacientes de la UIT. <sup>217 , 218</sup>

En conclusión, la presión de selección creada por el uso intensivo de antibióticos de cefalosporina durante los últimos 20 años ha generado una plétora de organismos multirresistentes. Los posibles vínculos

entre *C. difficile*, VRE y MRSA sirven como advertencia de una infección potencialmente intratable; ESBLC proporciona el equivalente gramnegativo. Los riesgos que plantea el uso excesivo de cefalosporinas siguen siendo sólo especulativos, a menos que se presenten pruebas específicas. Sin embargo, para entonces tal vez estemos contemplando la era post-antibióticos.

1

\*Tel: +44-1389-754121; Fax: +44-1389-603910; Correo electrónico: [stephanie.dancer@vol.scot.nhs.uk](mailto:stephanie.dancer@vol.scot.nhs.uk)

Agradecemos a la Sra. Su Byrne por sus servicios de secretaría y a la Dra. Shelley Heard por su enseñanza original sobre antibióticos.

## Referencias

---

1. Livermore, D. M. (1991). Mechanisms of resistance to /j-lactam antibiotics. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplement* 78, 7-16.
2. Wise, R. (1997). /j-Lactams: cephalosporins. In *Antibiotics and Chemotherapy*, 7th edn, (O'Grady, F., Lambert, P.H., Finch, R. G., Greenwood, D., Eds), pp. 202-55. Churchill Livingstone, New York.
3. Pallares, R., Pujol, M., Pena, C., Ariza, J., Martin, F. & Gudiol, F. (1993). Cephalosporins as risk factors for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteraemia. A matched case-control study. *Archives of Internal Medicine* 153, 1581-6.
4. Moellering, R. C. (1992). Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. *Clinical Infectious Diseases* 14, 1173-6.
5. Bamberger, D. M. & Dahl, S. L. (1992). Impact of voluntary vs enforced compliance of third-generation cephalosporin use in a teaching hospital. *Archives of Internal Medicine* 152, 554-7.
6. Pallares, R., Dick, R., Wenzel, R., Adams, J. R. & Nettleman, M.D. (1993). Trends in antimicrobial utilization at a tertiary teaching hospital during a 15 year period (1978-1992). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 14, 376-82.
7. Nicolle, L. E. (1988) Prior antimicrobial therapy and resistance of *Enterobacter*, *Citrobacter* and *Serratia* to third generation cephalosporins. *Journal of Hospital Infection* 11, 321-7.

8. Follath, F., Costa, E., Thommen, A., Frei, R., Burdeska, A. & Meyer, J. (1987). Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins. *European Journal of Clinical Microbiology* 6, 446-50.
9. Salacata, A. & Chow, J. W. (1993). Cephalosporin therapeutics for intensive care infections. *New Horizon* 1, 181-6.
10. Maki, D. G. (1984). Comparison of organisms carried on the hands of hospital (ICV) personnel and non-medical control personnel. In Program and Abstracts of the Twenty-fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 1984. Abstract 521. American Society for Microbiology, Washington, DC.
11. Powell, M. & Sanderson, P. J. (1987). Resistant coagulase-negative Staphylococci in hospital patients. *Journal of Hospital Infection* 9, 48-53.
12. Thurn, J. R., Crossley, K. S., Gerdts, A. & Baken, L. (1992). Dynamics of coagulase-negative staphylococcal colonisation in patients and employees in a surgical intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 20, 247-55.
13. Maki, D. G., Alvarado, C. J., Hassemer, C. A. & Zilz, M. A. (1982). Relation of the inanimate environment to endemic nosocomial infections. *New England Journal of Medicine* 307, 1562-66.
14. Lyytikäinen, O., Vaara, M., Jarviluoma, E., Rosenqvist, K., Tiittanen, L. & Valtonen, V. (1996). Increased resistance among *Staphylococcus epidermidis* isolates in a large teaching hospital over a 12-year period. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 15, 133-8.
15. Mouton, R. P., Hermans, J., Simoons-Smith, A. M., HoogkampKorstanje, J. E. & Van Kungeren, B. (1990). Correlations between consumption of antibiotics and methicillin-resistance in coagulase-negative staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 26, 573-83.
16. Terpstra, S., Noordhoek, G. T., Voesten, H. G. J., Hendriks, B. & Degener, J. E. (1999). Rapid emergence of resistant coagulase-negative staphylococci on the skin after antibiotic prophylaxis. *Journal of Hospital Infection* 43, 195-202.
17. Archer, G. L. & Armstrong, B. C. (1983). Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *Journal of Infectious Diseases* 147, 642-9.
18. Kernodle, D. S., Barg, N. L. & Kaiser, A. B. (1988). Low-level colonization of hospitalised patients with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32, 202-8.
19. Edlund, C. & Nord, C. E. (1991). A model of bacterial-antimicrobial interactions: the case of oropharyngeal and gastrointestinal microflora. *Journal of Chemotherapy* 3, 196-200.

20. Chin, N. X., Neu, N. M. & Neu, H. C. (1990). Activity of cephalosporins against coagulase-negative staphylococci. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 13, 67-9.
21. Monsen, T., Ronnmark, M., Olofsson, C. & Wistrom, J. (1999). Antibiotic susceptibility of staphylococci isolated in blood cultures in relation to consumption in hospital wards. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 31, 399-404.
22. James, P. J., Butcher, I. A., Gardner, E. R. & Hamblen, D. L. (1994). Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in infection of hip arthroplasties. *Journal of Bone and Joint Surgery* 76, 725-7.
23. Hamory, S. H., Parisi, J. T. & Hutton, J. P. (1987). *Staphylococcus epidermidis*: a significant nosocomial pathogen. *Journal of Infection Control* 15, 59-74.
24. Raad, I., Davis, S., Khan, A., Tarrand, J., Elting, L. & Bodey, G. P. (1992). Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 13, 215-21.
25. Gorbach, S. L. (1989). The role of cephalosporins in surgical prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 23, Suppl. D, 61-70.
26. Mini, E., Nobili, S. & Periti, P. (1997). Methicillin-resistant staphylococci in clean surgery. Is there a role for prophylaxis? *Drugs* 54, Suppl. 6, 39-52.
27. Sanderson, P. J. (1998). Prophylaxis in orthopaedic implant surgery-should we use a glycopeptide? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 322-5.
28. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. (1995). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 16, 105-13.
29. Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T. & Tenover, F. C. (1997). MRSA clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, 135-46.
30. Leigh, D. A., Walsh, S., Leung, A., Tait, S., Peatey, K. & Hancock, P. (1990). The effect of cefuroxime axetil on the faecal flora of healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 26, 261-8.
31. Paull, A. & Morgan, J. R. (1986). Emergence of ceftriaxoneresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 18, 635-9.
32. Edgeworth, J. D., Treacher, D. F. & Eykyn, S. J. (1999). A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Critical Care Medicine* 27, 1421-8.

33. Jones, R. N. (1992). The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 15, Suppl. 2, 3S-1 OS.
34. Warren, J. W., Anthony, W. C., Hoopes, J. M. & Muncie, H. L. (1982). Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *Journal of the American Medical Association* 248, 454-8.
35. Khardori, N., Elting, L., Wong, E., Schable, S. & Bodey, G. P. (1990). Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients. *Reviews of Infectious Diseases* 12, 997-1003.
36. Pedersen, S. S., Koch, C., Hoiby, N. & Rosendal, K. (1986). An epidemic spread of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis centre. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 17, 505-16.
37. Denton, M. & Kerr, K. G. (1998). Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews* 11, 57-80.
38. Nordmann, P. & Guibert, M. (1998). Extended-spectrum/3-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42, 128-31.
39. Coronado, V. G., Edwards, J. R., Culver, D. H. & Gaynes, R. P. (1995). Ciprofloxacin resistance among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 16, 71-5.
40. Grassi, G. G. & Grassi, C. (1993). Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 32, Suppl. B, 87-94.
41. Edlund, C., Stark, C. & Nord, C. E. (1994). The relationship between an increase in  $\beta$ -lactamase activity after oral administration of three new cephalosporins and protection against intestinal ecological disturbances. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 34, 127-38.
42. George, R. C. & Uttley, A. H. C. (1989). Susceptibility of enterococci and epidemiology of enterococcal infection in the 1980s. *Epidemiology and Infection* 103, 403-13.
43. Magnussen, C. R. & Cave, J. (1988). Nosocomial enterococcal infections: association with use of third-generation cephalosporin antibiotics. *American Journal of Infection Control* 16, 241-5.
44. Guggenbichler, J. P., Allerberger F. J. & Dierich, M. (1986). Influence of cephalosporins III generation with varying biliary excretion on faecal flora and emergence of resistant bacteria during and after cessation of therapy. *Padiatrie und Padologie* 21, 335-42.
45. Suppola, J. P., Volin, L., Valtonen, V. V. & Vaara, M. (1996). Overgrowth of *Enterococcus faecium* in the feces of patients with hematologic malignancies. *Clinical Infectious Diseases* 23, 694-7.

46. Gentry, L. o. (1991). Bacterial resistance. *Orthopedic Clinics of North America* 22, 379-88.
47. van der Waaij, D. (1987). Colonisation resistance of the digestive tract-mechanism and clinical consequences. *Nahrung* 31, 507-17.
48. de Vries-Hospers, H. G., Tonk, R. H. & van der Waaij, D. (1991). Effect of intramuscular ceftriaxone on aerobic oral and faecal flora of 11 healthy volunteers. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 23, 625-33.
49. Manzella, J., Benenson, R., Pellerin, G., Kellogg, J., Bell, T., Robertson, M. & Pope, D. (2000). Choice of antibiotic and risk of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients admitted for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 21, 789-91.
50. van der Waaij, D., Hofstra, H. & Wiegersma, N. (1982). Effect of beta-lactam antibiotics on the resistance of the digestive tract of mice to colonization. *Journal of Infectious Diseases* 146, 417-22.
51. van der Waaij, D. (1985). Selective decontamination of the digestive tract with oral aztreonam and temocillin. *Reviews of Infectious Diseases* 7, Suppl. 4, S628-34.
52. Woodford, N., Morrison, D., Johnson, P. & George, R. C. (1993). Antimicrobial resistance amongst enterococci isolated in the United Kingdom, a reference laboratory perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 32, 344-6.
53. Uttley, A. H. C., Collins, C. H., Naidoo, J. & George, R. C. (1988). Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* i, 57-8.
54. Riley, T. V. (1996). *Clostridium difficile*: a high-cost nosocomial pathogen. *Culture* 17, 2-4.
55. Ambrose, N. S., Johnson, M., Burdon, D. W. & Keighley, M. R. B. (1985). The influence of single dose intravenous antibiotics on faecal flora and emergence of *Clostridium difficile*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 15, 319-26.
56. de Lalla, F., Privitera, G., Ortisi, G., Rizzardini, G., Santoro, D., Pagano, A. et al. (1989). Third generation cephalosporins as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease: a four-year survey in a general hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 23, 623-31.
57. Impallomeni, M., Galletly, N. P., Wort, J., Starr, J.M. & Rogers, T. R. (1995). Increased risk of diarrhoea caused by *Clostridium difficile* in elderly patients receiving cefotaxime. *British Medical Journal* 311, 1345-6.
59. McFarland, L. V., Mulligan, M. E., Kwok, R. Y. & Stamm, N. E. (1989). Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine* 320, 204-10.

60. Zadik, P. M. & Moore, A. P. (1998). Antimicrobial association of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *Journal of Hospital Infection* 39, 189-93.
61. Wilcox, M. H., Cunniffe, J. G., Trundle, C. & Redpath, C. (1996). Financial burden of hospital-acquired infection. *Journal of Hospital Infection* 34, 23-30.
62. Wilcox, M. H. & Smyth, E. T. M. (1998). Incidence and impact of *Clostridium difficile* infection in the UK, 1993-1996. *Journal of Hospital Infection* 39, 181-7.
63. The British Thoracic Society. (1993). Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *British Journal of Hospital Medicine* 49, 346.
64. Spencer, R. C. (1998). The role of antimicrobial agents in the etiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, Suppl. C, 21-7.
65. Wort, S. J. & Rogers, T. R. (1998). Community-acquired pneumonia in elderly people. *British Medical Journal* 316, 1690.
66. Stone, S. P., Serie, V., Quick, A., Balestrini, A. & Kibbler, C. (1998). The effect of an enhanced infection-control policy on the incidence of *Clostridium difficile* infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in acute elderly medical patients. *Age and Ageing* 27, 561-8.
67. McNulty, C., Logan, M., Donald, I. P., Ennis, D., Taylor, D., Baldwin, R. N. et al. (1997). Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, 707-11.
68. Bross, J., Talbot, G. H., Maislin, G., Hurwitz, S. & Strom, S. L. (1989). Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukaemia. *American Journal of Medicine* 87, 614-20.
69. Wey, S. B., Mori, M., Pfaller, M. A., Woolson, R. F. & Wenzel, R. P. (1989). Risk factors for hospital-acquired candidaemia. A matched case-control study. *Archives of Internal Medicine* 149, 2349-53.
70. Kinsman, O. S. & Pitblado, K. (1989). *Candida albicans* gastrointestinal colonization and invasion in the mouse: effect of antibacterial dosing, antifungal therapy and immunosuppression. *Mycoses* 32, 664-74.
71. Samonis, G., Dassiou, M. & Anastassiadou, H. (1994). Antibiotics affecting gastrointestinal colonization of mice by yeasts. *Journal of Chemotherapy* 6, 50-2.
72. Thomakos, N., Maraki, S., Liakakos, T., Macheras, A., Kanakavi, S., Marinis, E. et al. (1998). Effect of cefamandole, cefuroxime and cefoxitin on yeast fecal flora of surgical patients. *Chemotherapy* 44, 324-7.
73. Gubbins, P. O., McConnell, S. A. & Penzak, S. R. (1999). Current management of funguria. *American Journal of Health Systems and Pharmacy* 56, 1929-35.

74. Nassoura, Z., Ivatury, R. R., Simon, R. J., Jabbour, N. & Stahl, W. M. (1993). Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *Journal of Trauma* 35, 290-5.
75. Wade, J. C. (1993). Epidemiology of *Candida* infections. In *Candidiasis*, 2nd edn, (Bodey, G. P., Ed.), pp. 85-107. Raven Press, New York.
76. Pfaller, M. A. (1995). Epidemiology of candidiasis. *Journal of Hospital Infection* 30, Suppl., 329-38.
77. Banerjee, S. N., Emori, T. G., Culver, D. H., Gaynes, R. P., Jarvis, W. R., Horan, T. et al. (1991). Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *American Journal of Medicine* 91, Suppl. 3B, 86S-89S.
78. Pfaller, M.A., Messer, S. A., Hollis, R. J., Jones, R. N., Doern, G. V., Brandt, M. E. et al. (1999). Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of *Candida* species in the United States. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 33, 217-22.
79. Schaberg, D. R., Culver, D. H. & Gaynes, R. P. (1991). Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *American Journal of Medicine* 91, Suppl. 3B, 72S-75S.
80. Swartz, M.N. (1994). Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 91, 2420-7.
81. Frank, M. o., Batteiger, 8. E., Sorensen, S. J., Hartstein, A. I., Carr, J. A., McComb, J. S. et al. (1997). Decrease in expenditures and selected nosocomial infections following implementation of an antimicrobial-prescribing improvement program. *Clinical Performance and Quality Health Care* 5, 180-8.
82. Eggimann, P., Glauser, M. P., Auon, M., Meunier, F. & Cacandra, T. (1993). Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 32, Suppl. B, 151-63.
83. Gould, I. M. (1999). A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43, 459-65.
84. Medeiros, A. A. (1984). Beta-lactamases. *British Medical Bulletin* 40, 18-27.
85. Dancer, S. J., Shears, P. & Platt, D. J. (1997). Isolation and characterization of coliforms from glacial ice and water in Canada's High Arctic. *Journal of Applied Microbiology* 82, 597-609.
86. Livermore, D. M. (1987). Clinical significance of beta-lactamase induction and stable depression in Gram-negative rods. *European Journal of Clinical Microbiology* 6, 439-45.
87. Amyes, S. G. B. & Miles, R. S. (1998). Extended-spectrum / $\beta$ -lactamases: the role of inhibitors in therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42, 415-7.

88. Pechere, J. C. (1989). Emergence of resistance in Gramnegative bacilli during beta-lactam therapy: a challenge for the future. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 25, Suppl. 2, S17-23.
89. Bedenic, B. (1999). Molecular and genetic characterization of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *SID News* 5, 4-7.
90. Amyes, S. G. B., Payne, D. J. & du Bois, S. K. (1992). Plasmidmediated beta-lactamases responsible for penicillin and cephalosporin resistance. *Journal of Medical Microbiology* 36, 6-9.
91. Jacoby, G. A. (1994). Genetics of extended-spectrum betalactamases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13, Suppl. 1, S2-11.
92. Murray, P. R., Granich, G. G., Krogstad, D. J. & Niles, A. C. (1983). In-vivo selection of resistance to multiple cephalosporins by *Enterobacter cloacae*. *Journal of Infectious Diseases* 147,590.
93. Courcol, R. J., Pinkas, M. & Martin, G. R. (1989). A seven-year survey of antibiotic susceptibility and its relationship with usage. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 23, 441-521.
94. Mulgrave, L. (1991). The changing ecology of hospital bacteria and the selective role of cephalosporins. *Epidemiology and Infection* 106, 121-32.
95. Sanders, W. E. & Sanders, C. C. (1988). Inducible  $\beta$ -lactamases: clinical and epidemiological implications for use of newer cephalosporins. *Reviews of Infectious Diseases* 10, 830-8.
96. Chow, J., Fine, M. J., Shlaes, D. M., Quinn, J. P., Hooper, D. C., Johnson, M. P. et al. (1991). *Enterobacter* bacteremia: clinical feature and emergence of resistance during therapy. *Annals of Internal Medicine* 115, 585-90.
97. Ballow, C. H. & Schentag, J. J. (1992). Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 15, 37S-42S.
98. Karas, J. A., Pillay, D. G., Muckart, D. & Sturm, A. W. (1996). Treatment failure due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 37, 203-4.
99. Koontz, F. P., Jones, R. N. & Wenzel, R. P. (1990). Antibiotic resistance: experience at the University of Iona Hospitals and Clinics. In *Emerging Trends in Gram-Negative Resistance: A New Concern for Critical Care Medicine*, (Wayne, N. J., Ed.), pp. 16-9. Lederle Laboratories.
100. Rice, L.B., Willey, S. H., Papanicolaou, G. A., Medeiros, A. A., Eliopoulos, G. M., Moellering, R. C. et al. (1990). Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34, 2193-9.

101. Meyer, K. S., Urban, C., Eagan, J. A., Berger, B. J. & Rahal, J. J. (1993). Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of Internal Medicine* 119, 353-8.
102. Quinn, J. P. (1994). Clinical significance of extended-spectrum / $\beta$ -lactamases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13, Suppl. 1, S39-42.
103. Decker, M. D. & Schaffner, W. (1992). The relationship between the hospital and the community. In *Hospital Infections*, (Bennett, J. V. & Brachman, P. S., Eds), pp. 221-30. Little Brown, Boston.
104. Weinstein, R. A. (1987). Resistant bacteria and infection control in the nursing home and hospital. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 63, 337-44.
105. Appelbaum, P. C. (1992). Antimicrobial resistance to *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clinical Infectious Diseases* 15, 77-83.
106. Doern, G. V., Brueggemann, A., Holley, H.P. & Rauch, A. M. (1996). Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994-1995: results of a thirty-centre national surveillance study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40, 1208-13.
107. Jacobs, M. R., Koornhof, H. J., Robins-Browne, R. M., Stevenson, C. M., Vermaak, Z. A., Freiman, I. et al. (1978). Emergence of multiply resistant pneumococci. *New England Journal of Medicine* 299, 735-40.
108. Negri, M. C., Morosini, M. I., Loza, E. & Baquero, F. (1994). In vitro selective antibiotic concentrations of  $\beta$ -lactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38, 122-5.
109. Goldstein, F. W. (1999). Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: selection by  $\beta$ -lactam and non  $\beta$ -lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 44, 141-4.
110. Allen, K. D. & Anson, J. J. (1996). Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci is higher in Merseyside. *British Medical Journal* 313, 820.
111. Nava, J. M., Bella, F., Garau, J., Lite, J., Morera, M.-A., Marti, C. et al. (1994). Predictive factors for invasive disease due to penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population based study. *Clinical Infectious Diseases* 19, 884-90.
112. Baquero, F., Martinez-Beltran, J. & Loza, E. (1991). A review of antibiotic resistant patterns of *S. pneumoniae* in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 28, Suppl. C, 31-8.
113. Coffey, T. J., Dowson, C. G., Daniels, M. & Spratt, G. G. (1995). Genetics and molecular biology of  $\beta$ -lactam resistant pneumococci. *Microbial Drug Resistance* 1, 29-34.

114. Verhaergen, J. & Verbist, L. (1998). In-vitro activity of 21  $\beta$ -lactam antibiotics against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 381-5.
115. Perez-Trallero, E., Alkorta, M., Garcia-Arenzana, J. M., Iturzaeta, A. & Gomariz, M. (1998). In-vitro, in-vivo and ex-vivo studies with oral  $\beta$ -lactams against *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 629-34.
116. Baquero, F. (1996). Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on collaborative surveillance study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 38, Suppl. A, 117-32.
117. Cohen, R., Navel, M., Grumberg, J., Narcy, P., Boucherat, M., Geslin, P. et al. (1997). Single dose ceftriaxone (CRO) for acute otitis media in areas with high resistance to *Streptococcus pneumoniae*. In Program and Abstracts of the Thirty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 1997. Abstract LM-34, p. 370. American Society for Microbiology, Washington, DC.
118. Arnold, K. E., Leggiadro, R. J., Breiman, R. F., Lipman, H. 8., Schwartz, 8., Appleton, M.A. et al. (1996). Risk factors for carriage of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *Journal of Pediatrics* 128, 757-64.
119. Ford, K. L., Mason, E. o., Kaplan, S. L., Lamberth, L. 8. & Tillman, J. (1991). Factors associated with middle ear isolates of *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin in a children's hospital. *Journal of Pediatrics* 119, 941-4.
120. Tan, T. Q., Mason, E. o. & Kaplan, S. L. (1993). Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 92, 761-7.
121. Renneberg, J., Niemann, L. L. & Gutschik, E. (1997). Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 39, 135-40.
122. Marchese, A., Debbia, E. A., Arvigo, A., Pesce, A. & Schito, G. C. (1995). Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Italy to penicillin and ten other antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 36, 833-7.
123. Halls, G. A. (1993). The management of infections and antibiotic therapy: a European survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 31, 985-1000.
124. Dabernat, H., Geslin, P., Megraud, F., Segue, P., Boulesteix, J., Dubreuil, C. et al. (1998). Effects of cefixime or co-amoxiclav treatment on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children with acute otitis media. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 253-8.
125. Sifaoui, F., Kitzis, M. D. & Gutmann, L. (1996). In vitro selection of one-step mutants of *S. pneumoniae* resistant to different oral  $\beta$ -lactams antibiotics

is associated with alterations of PBP2x. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40, 152-6.

126. Bauernfeind, A., Jungwirth, R., Schweighart, S. & Theopold, M. (1990). Antibakterielle Aktivität und  $\beta$ -Laktamase - Stabilität von elf Oralcephalosporinen. *Infection* 18, Suppl. 3, S 155-67.
127. Goldsmith, C. E., Moore, J. E. & Murphy, P. G. (1996). Prevalence of antibiotic resistance in pneumococci is higher in Northern Ireland. *British Medical Journal* 313, 820.
128. Granizo, J. J., Aguilar, L. L., Casal, J., Garcia-Rey, C., Dal-Re, R. & Baquero, F. (2000). Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolides and  $\beta$ -lactam consumption in Spain (1979-1997). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46, 767-73.
129. Arason, V. A., Kristinsson, K. G., Sigurdsson, J. A., Stefansdotir, G., Molstad, S. & Gudmundsson, S. (1996). Do antimicrobials increase the drainage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *British Medical Journal* 313, 387-91.
130. Gehanno, P., N'Guyen, L., Derriennic, M., Pichon, F., Goehrs, J. M. & Berche, P. (1998). Pathogens isolated during treatment failures in otitis. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 17, 885-90.
131. House of Lords Select Committee on Science and Technology. (1998). Resistance to Antibiotics and Other Antimicrobial Agents. Stationery Office, London.
132. Anonymous. (2000). Staphylococcus aureus bacteraemia: England and Wales. *CDR Communicable Disease Report Weekly* 10, 143-4.
133. Jevons, M. P. (1961). Celbenin-resistant staphylococci. *British Medical Journal* 1, 124-5.
134. Batchelor, F. R. (2000). Post penicillin antibiotics: from acceptance to resistance? In *Wei/come Witnesses to Twentieth Century Medicine*, 6th edn, (Tansey, E. M. & Reynolds, L. A., Eds), pp. 54. The Wellcome Trust, London.
135. Ayliffe, G. A. J. (1997). The progressive intercontinental spread of MRSA. *Clinical Infectious Diseases* 24, Suppl. 1, S74-9.
136. Dacre, J., Emmerson, A. M. & Jenner, E. A. (1986). Gentamicin-methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and containment of an outbreak. *Journal of Hospital Infection* 7, 130-6.
137. Yamaguchi, K. & Ohno, A. (1992). Consideration on MRSA infections in relation to modern chemotherapy. *Nihon Rinsho* 50, 923-31.
138. Ubukata, K., Nonoguchi, R., Dong Song, M., Matsuhashi, M. & Konno, M. (1990). Expression and inducibility of methicillin resistance encoded by a meca gene in staphylococci. In *Molecular Biology of the Staphylococci*, (Novick, R. P., Ed.), pp. 471-89. VCH Publishers, New York.

139. Fukatsu, K., Saito, H., Matsuda, T., Ikeda, S., Furukawa, S. & Muto, T. (1997). Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on the incidence of wound infection. *Archives of Surgery* 132, 1320-5.
140. Casewell, M. W. & Hill, R. L. R. (1986). The carrier state: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 18, 1-12.
141. Voss, A., Milatovic, D., Wallrauch-Schwarz, C., Rosdahl, V. T. & Braveny, I. (1994). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13, 50-5.
142. Voss, A. (1996). *Staphylococcus aureus*. Pan-European antibiotic resistance and infection control. *Chemotherapie Journal* 5, 5-6.
143. Saravolatz, L. D., Pohlod, D. & Arking, L. (1982). Community acquired MRSA infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Annals of Internal Medicine* 97, 325-9.
144. Chambers, H. F. (1997). Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews* 10, 781-91.
145. Okonogi, K. (1990). Mechanism of  $\beta$ -lactam-resistance in MRSA. *Japanese Journal of Clinical Pathology* 38, 983-9.
146. Okonogi, K., Noji, Y., Kondo, M., Imada, A. & Yakota, T. (1989). Emergence of methicillin-resistant clones from cephamycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 24, 637-45.
147. Washio, M. (1997). Risk factors for methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infection in a Japanese elderly care nursing home. *Epidemiology and Infection* 119, 285.
148. Crossley, K., Loesch, D., Landesman, B., Mead, K., Chern, M. & Strate, R. (1979). An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. *Journal of Infectious Diseases* 139, 273-9.
149. Washio, M., Mizoue, T., Kajioka, T., Yoshimitsu, T., Okayama, M., Hamada, T. et al. (1997). Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. *Public Health* 111, 187-90.
150. Peacock, J.E., Marsik, F. J. & Wenzel, R. P. (1980). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Annals of Internal Medicine* 93, 526-32.
151. Schentag, J. J., Hyatt, J. M., Carr, J. R., Paladino, J. A., Birmingham, M. C., Zimmer, G. S. et al. (1998). Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the

importance of antibiotic management and infection control. *Clinical Infectious Diseases* 26, 1204-14.

152. Kind, A. C., Kestle, D. G., Standiford, H. C., Freeman, P. & Kirby, W. M. M. (1968). Development of staphylococci crossresistant to cephalixin and methicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 8, 405-9.

153. Wiedemann, B. (1986). Selection of  $\beta$ -lactamase producers during cephalosporin and penicillin therapy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 49, Suppl., 100-5.

154. Noble, W. C. & Naidoo, J. (1978). Evolution of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*: the role of the skin. *British Journal of Dermatology* 98, 481-9.

155. Forbes, B. A. & Schaberg, D. R. (1983). Transfer of resistant plasmids from *Staphylococcus epidermidis* to *Staphylococcus aureus*: evidence for conjugate exchange of resistance. *Journal of Bacteriology* 153, 627-6.

156. Archer, G. L., Niemeyer, D. M., Thanassi, J. A. & Pucci, M. J. (1994). Dissemination among staphylococci of DNA sequences associated with methicillin resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38, 447-54.

157. Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. & The IDSA Working Group. (1990). Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Journal of Infectious Diseases* 161, 381-96.

158. Mannion, P. T., Thom, B. T., Reynolds, C. S. & Strachan, C. J. L. (1989). The acquisition of antibiotic resistant coagulase-negative staphylococci by aortic graft recipients. *Journal of Hospital Infection* 14, 313-23.

159. Asensio, A., Guerrero, A., Quereda, C., Lizan, M. & MartinezFerrer, M. (1996). Colonization and infection with methicillinresistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 17, 20-S.

160. Hill, D. A., Herford, T. & Parratt, D. (1998). Antibiotic usage and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of casualty. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42, 676-7.

161. Smith, D. W. (1999). Decreased antimicrobial resistance after changes in antibiotic use. *Pharmacotherapy* 19, 129S-132S.

162. Wagenvoort, J. H. T. (2000). Dutch measures to control MRSA and the expanding European Union. *Eurosurveillance* 5, 26-8.

163. Anonymous. (1999). Four pediatric deaths from communityacquired MRSA- Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMR Morbidity and Mortality Weekly Report* 48, 707-10.

164. Acar, J. F., Courvalin, P. & Chabbert, Y. A. (1970). Methicillinresistant staphylococcaemia: bacteriological failure of treatment with cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 10, 280-5.

165. Collins, J. K., Mader, J. T. & Kelly, M. T. (1983). Resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to third-generation cephalosporins. *Journal of Infectious Diseases* 147, 591.
166. Soussy, C. J., Deforges, L., Le Van Thoi, J., Chanal, M., Sirot, D., Acar, J. F. et al. (1985). In vitro activity of ceftriaxone on hospital bacteria. Results of a multicenter study. *Pathologie Biologie* 33, 469-72.
167. Kernodle, D.S., Classen, D. C., Stratton, D. W. & Kaiser, A. B. (1998). Association of borderline oxacillin-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* with surgical wound infections. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 219-22.
168. Stewart, B., Hall, L., Duke, B. & Ball, D. (1997). Vancomycin-independent enterococci: curious phenomenon or serious threat? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, 734-5.
169. Spera, R. V. & Farber, B. F. (1994). Multi drug resistant *Enterococcus faecium*. An untreatable nosocomial pathogen. *Drug* 48, 678-88.
170. Bradley, S. J., Wilson, A. L. T., Allen, M. C., Sher, H. A., Goldstone, A. H. & Scott, G. M. (1999). The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43, 261-6.
171. Fraise, A. P. (1996). The treatment and control of vancomycin-resistant enterococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 38, 753-6.
172. Wade, J. J. (1995). The emergence of *Enterococcus faecium* resistant to glycopeptides and other standard agents - a preliminary report. *Journal of Hospital Infection* 30, Suppl., 483-93.
173. Chadwick, P. R., Chadwick, C. D. & Oppenheim, S. A. (1996). Report of a meeting on the epidemiology and control of glycopeptide-resistant enterococci. *Journal of Hospital Infection* 33, 83-92.
174. Van den Bogaard, A. E., Mertens, P., London, N. H. & Stobberingh, E. E. (1997). High prevalence of colonization with vancomycin- and pristinamycin-resistant enterococci in healthy humans and pigs in The Netherlands: is the addition of antibiotics to animal feeds to blame? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, 454-6.
175. Witte, W. & Klare, I. (1995). Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outside hospitals: a commentary. *Microbial Drug Resistance* 1, 259-63.
176. Lam, S., Singer, C., Tucci, V., Morthland, V. H., Pfaller, M.A. & ISENBERG, H. D. (1995). The challenge of vancomycin-resistant enterococci: a clinical and epidemiologic study. *American Journal of Infection Control* 23, 170-80.
177. Watanakunakorn, C. (1982). Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of Internal Medicine* 97, 376-8.

178. Tedesco, F., Markham, R., Gurwith, M., Christie, D. & Bartlett, J. G. (1978). Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet* ii, 226-8.
179. Taylor, M. E., Oppenheim, S. A., Chadwick, P. R., Weston, D., Palepou, M. F., Woodford, N. et al. (1999). Detection of glycopeptide-resistant enterococci in routine diagnostic faeces specimens. *Journal of Hospital Infection* 43, 25-32.
180. Dukta-Malen, S., Leclercq, R., Coutant, V., Duval, J. & Courvalin, P. (1990). Phenotypic and genotypic heterogeneity of glycopeptide resistance determinants in gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34, 1875-9.
181. Kjerulf, A., Pallesen, L. & Westh, H. (1996). Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. *APMIS* 104, 475-9.
182. Tucci, V., Haran, M. A. & Isenberg, H. D. (1997). Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in an adult and children's hospital. *American Journal of Infection Control* 25, 371-6.
183. Morgan, A. S., Brennan, P. J. & Fishman, N. O. (1997). Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Annals of Pharmacotherapy* 31, 970-3.
184. Morris, J. G., Shay, D. K., Hebden, J. N., McCarter, R. J., Perdue, S. E., Jarvis, W. et al. (1995). Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Annals of Internal Medicine* 123, 250-9.
185. Wendt, C., Wiesenthal, S., Dietz, E. & Ruden, H. (1998). Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 3734-6.
186. Dancer, S. J. (1999). Mopping up hospital infection. *Journal of Hospital Infection* 43, 85-100.
187. Kawalek, M., Gniadkowski, M. & Hryniewicz, W. (2000). Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a hospital in Gdansk, Poland, due to horizontal transfer of different Tn1546-like transposon variants and clonal spread of several strains. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 3317-22.
188. Rozalska, M., Szewczyk, E. & Piotrowski, A. (1993). Bacterial flora of the hospital environment: identification, susceptibility to disinfecting agents, antibiotics and chemotherapeutics. *Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia* 45, 373-8.
189. Noble, W. C. & Virani, Z. (1992). Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters* 93, 195-8.
190. Leclercq, R., Derlot, E., Weber, M., Duval, J. & Courvalin, P. (1989). Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 33, 10-5.

191. Boyle-Vavra, S., Daum, R. S., Labischinski, H. & Hiramatsu, K. (1998). Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42, 199-209.
192. Hanberger, H., Nilsson, L. E., Nilsson, M. & Maller, R. (1991 ). Post-antibiotic effect of  $\beta$ -lactam antibiotics on gram-negative bacteria in relation to morphology, initial killing and MIC. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 10, 927-34.
193. Rolinson, G. N. (1998). Forty years of  $\beta$ -lactam research. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41, 589-603.
194. Rolinson, G. N. (1980). Effect of  $\beta$ -lactam antibiotics on bacterial cell growth rate. *Journal of General Microbiology* 120, 317-23.
195. Gutmann, I., Vincent, S., Billot-Klein, D., Acar, J. F., Mrena, E. & Williamson, R. (1986). Involvement of penicillin-binding protein 2 with other penicillin-binding proteins in lysis of *Escherichia coli* by some  $\beta$ -lactam antibiotics alone and in synergistic lytic effect of amdinocillin (mecillinam). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30, 906-12.
196. Gould, I. & Mackenzie, F. M. (1997). The response of Enterobacteriaceae to  $\beta$ -lactam antibiotics-'round forms, filaments and the root of all evil'. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, 495-9.
197. Hurley, J. C. (1992). Antibiotic induced release of endotoxin: a reappraisal. *Clinical Infectious Diseases* 15, 840-54.
198. Dofferhoff, A. S. M., Nijland, J. H., de Vries-Hospers, H. G., Mulder, P. o. M., Weits, J. & Born, V. J. J. (1991 ). Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from Gram-negative bacteria: an in-vitro and in-vivo study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 23, 745-54.
199. Geddes, A. M. & Gould, I. M. (1993). The effects of plasmidmediated cephalosporinases and endotoxins on septic patients. *Serodiagnosis, Immunotherapy, and Infectious Disease* 5, 201-3.
200. Shenep, J. L., Flynn, P. M., Barrett, F. F., Stidham, G. L. & Westenkirchner, D. F. (1988). Serial quantitation of endotoxemia and bacteremia during therapy for Gram-negative sepsis. *Journal of Infectious Diseases* 157, 565-8.
201. Periti, P. & Mazzei, T. (1999). New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. *International Journal of Antimicrobial Agents* 12, 97-105.
202. Finch, R. G. (1998). Antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 42, 125-8.
203. Ruiz Breman, A., Ruiz-Tovar, M., Perez Gorricho, S., Diaz de Torres, P. & Lopez Rodriguez, R. (2000). Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45, 395-400.

204. McGowan, J. E. (1994). Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infection Control and Hospital Epidemiology* 15, 4 78-83.
205. Shales, D. M., Gerding, D. N., John, J. F., Craig, W. A., Bornstein, D. L., Duncan, R. A. et al. (1997). Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 18, 275-91.
206. Kolmos, H. J. (1999). Interaction between the microbiology laboratory and clinician: what the microbiologist can provide. *Journal of Hospital Infection*, 43, Suppl., S285-91.
207. Beam, T. R. (1988). Recent advances in curtailing costs of antimicrobial agents. *The Antimicrobic Newsletter* 5, 17-21.
208. Gould, I. M. (1988). Control of antibiotic use in the United Kingdom. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22, 395-401.
209. Leistevuo, T., Osterblad, M., Toivonen, P., Kahra, A., Lehtonen, A. & Huovinen, P. (1996). Colonization of resistant faecal aerobic Gram-negative bacilli among geriatric patients in hospital and the community. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 37, 169-73.
210. Loeffler, I. J. P. (1996). Microbes, chemotherapy, evolution, and folly. *Lancet* 348, 1703-4.
211. Davey, P., Hudson, S., Ridgway, G. & Reeves, D. (1993). A survey of undergraduate and continuing medical education and about antimicrobial chemotherapy in the United Kingdom. *British Journal of Clinical Pharmacology* 36, 511-9.
212. Neu, H. C. (1990). Third generation cephalosporins: safety profiles after 10 years of clinical use. *Journal of Clinical Pharmacology* 30, 396--403.
213. Sanderson, P. J. (1993). Antimicrobiological prophylaxis in surgery; microbiological factors. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 31, Suppl. B, 1-9.
214. Livermore, D. (2000). Epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Medicine* 26, Suppl. 1, S14-21.
215. Amyes, S. G. 8. & Thomson, C. J. (1995). Antibiotic resistance in the ICU; the eve of destruction. *British Journal of Intensive Care* 5, 263-7.
216. Desowitz, R. S. (1987). *New Guinea Tapeworms and Jewish Grandmothers*. W. W. Norton & Co., New York, London.
217. Bernard, G. R., Vincent, J. l., Laterre, P. F., LaRosa, S. P., Dhainaut, J. F., Lopez-Rodriguez, A. et al. (2001 ). Efficacy and safety of recombinant human

activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 344, 699-709.

218. Vincent, J. L. (2000). Afelimomab. *International Journal of Clinical Practice* 54, 190-3.