

Implementación de una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos*

Starting a national surveillance network of antibiotic resistance classified by clinical syndromes

The Chilean Public Health Institute and the Chilean Infectious Diseases Society have joined efforts to coordinate and co-manage a national surveillance network for bacterial antimicrobial resistance by clinical syndromes. The aim of this network is to establish a national surveillance system of antimicrobial bacterial resistance, standardized and coordinated, to obtain current information about the most relevant pathogens by well defined clinical syndromes, age of patients and origin of strains: community or nosocomial acquired infection. The participation of all National Public Health Divisions is considered of great importance, to obtain solid data, representative of the whole national epidemiological situation, in order to offer the best treatment to our patients.

Key words: Antibiotic resistance; National surveillance.

Problema a investigar y justificación

La resistencia a los antimicrobianos plantea una amenaza grave y cada vez mayor para la salud pública, siendo un problema creciente en el mundo, que involucra cada día nuevas especies bacterianas y nuevos mecanismos de resistencia. Este fenómeno observado en los laboratorios de microbiología representa un problema clínico y dificulta el buen manejo de los pacientes que padecen distintas patologías infecciosas.

Algunas de las bacterias que dan los mayores problemas de resistencia antimicrobiana, y por tanto de manejo antimicrobiano, son: *Enterobacteriaceas* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), bacilos Gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus*.

Entre los fenómenos de resistencia antimicrobiana descritos figuran como los más importantes:

- Elaboración de enzimas hidrolizantes (la for-

ma más común de resistir a los β -lactámicos, aminoglucósidos y otros).

- Modificación del sitio de acción o blanco del antimicrobiano (la modificación de un solo aminoácido genera un blanco diferente y así disminuye la afinidad de éste por el antimicrobiano, por ejemplo, alteración de PBPs).
- Disminución de la permeabilidad de la pared celular al ingreso del antimicrobiano (cambios en el diámetro y/o número de porinas pueden bloquear el ingreso del antimicrobiano a la bacteria).
- Activo eflujo del antimicrobiano hacia el exterior de la célula sin modificaciones.

El problema de resistencia antimicrobiana se hace aún mayor cuando un microorganismo puede presentar más de un mecanismo de resistencia y cuando tiene la facultad de transmitirlo, no sólo a su descendencia, sino también a otras bacterias de su misma o diferente especie, a través de mecanismos de conjugación o transducción.

En bacterias Gram positivas la resistencia a la acción antibacteriana se efectúa mediante la elaboración o superproducción de enzimas hidrolizantes, exoenzimas inducibles y codificadas por

Recibido: 24 marzo 2003

Aceptado: 9 abril 2003

* Documento elaborado por representantes del Instituto de Salud Pública y Sociedad Chilena de Infectología.

M. Teresa Valenzuela B, M. Soledad Prat M, M. Elena Santolaya De P, Andrea Sakurada Z, Patricia García C, Patricia González A, Carlos Pérez C, Valeria Prado J, Vjera Triantafilo V y Olivia Trucco A.

plásmidos, o por modificaciones del sitio blanco, formación de una nueva PBP, como en la resistencia a meticilina que presentan *S. aureus* y *S. epidermidis*.

En bacterias Gram negativas el principal mecanismo de resistencia es la producción de enzimas hidrolizantes codificadas por plásmidos o en el cromosoma, que se almacenan en el espacio periplásmico, desde donde inactivan o hidrolizan el antimicrobiano. Un segundo mecanismo es la impermeabilidad al ingreso del antimicrobiano por modificación de porinas en número o diámetro, y un tercero son las modificaciones del sitio blanco del antimicrobiano.

En nuestro medio, como en el resto de América Latina y el mundo, los problemas de resistencia antimicrobiana ocurren en el ambiente hospitalario y en la comunidad. En el ámbito hospitalario, los problemas comprenden hoy el aumento creciente de resistencia en bacilos aerobios Gram negativos a cefalosporinas de amplio espectro, la evolución de la resistencia de *S. aureus* y *S. epidermidis* a meticilina y la reciente aparición de cepas de *Enterococcus* y *S. aureus* resistentes a vancomicina.

En la comunidad, el explosivo aumento de resistencia a β -lactámicos que son hidrolizados por β -lactamasas, y la aparición y creciente aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y otros antimicrobianos, complican el panorama de susceptibilidad antimicrobiana y el manejo de los pacientes.

El impacto del aumento de la resistencia bacteriana implica falla de erradicación bacteriana y fracaso clínico con tratamientos convencionales, uso indiscriminado de antimicrobianos sofisticados y aumento de los costos en salud para el paciente y el Estado.

La información proveniente de un sistema de vigilancia permitirá:

- Conocer por ubicación geográfica, la importancia de los distintos agentes bacterianos seleccionados y la magnitud de la resistencia, con métodos estandarizados, comparables, y garantía de calidad.
- Mejorar la infraestructura epidemiológica y de laboratorio para llevar a cabo la vigilancia de la resistencia de agentes patógenos de importancia en salud pública, a fin de tener una visión aproximada de la magnitud del problema.
- Como resultado, los laboratorios participantes tendrán métodos estandarizados, implementación de control de calidad para técnicas bacteriológicas, mejores sistemas de vigilancia epidemiológica y datos de referencia relativos a agentes patógenos.

¿Qué se ha hecho en vigilancia de resistencia en Chile?

- El Laboratorio de Referencia del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile recibe cepas enviadas desde los diferentes Servicios de Salud del país para confirmación diagnóstica y estudios de susceptibilidad. Esto no representa una información nacional ya que no todos los laboratorios envían sus cepas y está referido principalmente a las enfermedades de notificación obligatoria, que incluye los siguientes agentes: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Staphylococcus* resistente a meticilina, *Salmonella* sp y *Shigella* sp.
- El Programa de Microbiología del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile desarrolló el proyecto PRONARES que funcionó entre los años 1998 y 2002, recibiendo cepas referidas por síndromes clínicos, desde un número acotado de centros de salud. Esto ha generado información de mayor utilidad para los médicos clínicos, sin alcanzar esta información cobertura nacional.
- El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), cuenta con una vigilancia de resistencia de agentes involucrados en infecciones nosocomiales, a través de notificación, la que se utiliza como marcador de infección intrahospitalaria (IIH).

Lo anterior deja claro que se ha trabajado con alta exigencia de calidad en el país por vigilar la resistencia a antimicrobianos, pero es necesario aunar los esfuerzos de todas las partes involucradas para obtener una información nacional, referida a síndromes clínicos, clasificada por edad y por procedencia (hospitalaria o de la comunidad), de manera de obtener datos de real utilidad para el buen manejo de los pacientes.

Objetivos de la red

Establecer un sistema nacional de vigilancia de la resistencia a antimicrobianos, estandarizado y coordinado, que proporcione información actualizada acerca de los agentes infecciosos más relevantes, por síndromes clínicos bien definidos, por edad y por lugar de origen: hospitalario o de la comunidad

Objetivos específicos:

- Establecer y seleccionar un listado de cepas asociadas a patologías infecciosas y un listado

de antimicrobianos para ser estudiados, en forma normalizada, por cada centro participante.

- Fortalecer la capacidad del laboratorio y estandarizar métodos de diagnóstico de estos agentes.
- Fortalecer la vigilancia epidemiológica y recolectar la información a través de un programa computacional (WHONET) que permita analizarla y así conocer la susceptibilidad de antimicrobianos en uso actual y en investigación.
- Establecer las bases para formular buenos programas nacionales de prevención y contención de la resistencia de los agentes infecciosos, a través de la generación de normativas.
- Establecer un control de calidad a los métodos convencionales utilizados en la determinación de la susceptibilidad para cada centro, a fin de validar y respaldar los resultados de susceptibilidad obtenidos.

Cómo se desarrollarán los objetivos:

- Ayudando a identificar y a aplicar las medidas de prevención y control, proveer información sobre patrones de resistencia que sirva para diseñar cuidadosamente las actividades de promoción y educación.
- Ayudando, a través de la difusión de la información, en la toma de decisiones racionales para la elaboración de pautas estandarizadas de tratamiento y prescripción en las distintas situaciones.
- Capacitando y supervisando para la normalización de métodos en identificaciones, pruebas de susceptibilidad y en control de calidad.

Metodología

Se recibirá información de los hospitales base de 27 Servicios de Salud a lo largo de todo el país. Se incluirán además los hospitales universitarios (Hospital Clínico de la Universidad de Chile y de la Pontificia Universidad Católica de Chile), hospitales pediátricos (Exequiel González Cortés, Luis Calvo Mackenna, Roberto Del Río), hospitales de las Fuerzas Armadas (Carabineros, DIPRECA, FACH, Militar, Naval de Valparaíso), Clínicas privadas (Alemana, Las Condes, Santa María, Hospital del Profesor) y Hospitales Mutual Seguridad, Hospital de la Asociación Chilena de Seguridad e Instituto Nacional del Tórax.

Los laboratorios realizarán el estudio de susceptibilidad por el método de difusión en agar o por dilución. Los estudios se registrarán por las especificaciones técnicas propuestas por NCCLS.

Los resultados, expresados en diámetro del halo de inhibición (mm) o a través del valor de CIM ($\mu\text{g/ml}$), serán ingresados al sistema computacional WHONET, el cual automáticamente, clasifica cada cepa como *susceptible*, *intermedia* o *resistente* según valores previamente establecidos. La información se remitirá mensualmente por el sistema electrónico al Laboratorio de Referencia del ISP de acuerdo a los formularios definidos, y a su vez el ISP enviará cada tres meses un informe de los datos nacionales a cada centro participante.

La base de la credibilidad de los resultados de esta red se fundamentan en:

- Datos provenientes de infecciones significativas, no de colonización ni contaminación.
- Calidad de la muestra.
- Rigurosidad técnica (Pauta establecida en el Manual de Procedimientos ISP).
- Control de calidad.

Se estudiarán los agentes infecciosos y su patrón de resistencia según síndromes clínicos. Sólo se estudiará una muestra por paciente y por síndrome clínico. Por cada especie bacteriana y dependiendo del síndrome, se determinarán los antimicrobianos a vigilar.

Infección del tracto urinario

Se considerará ITU a un recuento $>$ a 100.000 colonias/ml orina con sedimento urinario o tinción de Gram directa compatible, en una muestra de orina obtenida por recolector o de segundo chorro. En muestras obtenidas por punción suprapúbica o cateterismo vesical se considerará ITU cualquier recuento bacteriano. Se vigilará sólo los casos de aislamiento de microorganismo único. Se excluirán de esta vigilancia en una primera etapa las ITU asociadas a catéter urinario permanente.

Se definirá en cada caso si la ITU se originó en la comunidad o es de adquisición nosocomial, de acuerdo a criterios definidos por el MINSAL (más de 48 horas de hospitalización).

Antimicrobianos a vigilar en bacterias aisladas de tracto urinario

- *Enterobacteriaceas:*

Se vigilará la resistencia de *E coli*, *Klebsiella* sp y *Proteus* sp a amikacina, cefalotina (extrapolable a otras cefalosporinas de primera generación, excepto cefazolina), cefotaxima, ciprofloxacina, cotrimoxazol, nitrofurantoína, gentamicina.

- *Cocáceas Gram positivas:*

Enterococcus: ampicilina, nitrofurantoína, vancomicina.

Infecciones invasoras

Se estudiarán sólo los agentes bacterianos aislados de hemocultivos. En el caso de aislamiento de *Staphylococcus coagulasa* negativa, se requerirán dos hemocultivos positivos a igual agente, de igual susceptibilidad, y se estudiará sólo una cepa por paciente. Se definirá en cada caso si la infección fue adquirida en la comunidad o es de origen nosocomial, de acuerdo a criterios definidos por el MINSAL.

Antimicrobianos a vigilar en bacterias aisladas de infecciones invasoras:

- Bacilos Gram negativos:

Enterobacteriaceas:

Amikacina, cefalotina (extrapolable a otras cefalosporinas de primera generación, excepto cefazolina), cefotaxima, ciprofloxacina, cotrimoxazol, gentamicina, imipenem.

- No fermentadores:

Pseudomonas: amikacina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem.

Acinetobacter: amikacina, ampicilina/sulbactam, ceftazidima, imipenem.

- *Haemophilus*: Determinación β -lactamasa, envío a ISP.

- Cocáceas Gram negativas:

Neisseria meningitidis: Envío a ISP

Neisseria gonorrhoeae: Determinación β -lactamasa, envío a ISP.

- Cocáceas Gram positivas:

Streptococcus pneumoniae: cefotaxima (CIM), penicilina (CIM), oxacilina. Aquellos centros que no cuenten con CIM para penicilina y cefotaxima, enviarán las cepas al ISP.

Staphylococcus aureus: cotrimoxazol, oxacilina, rifampicina, vancomicina.

Staphylococcus coagulasa (-): cotrimoxazol, oxacilina, rifampicina, vancomicina.

Enterococcus: ampicilina, vancomicina.

Streptococcus grupo *viridans*: penicilina (CIM).

Infecciones de piel y tejidos blandos

Se estudiarán infecciones agudas, incluyendo necrosantes y no necrosantes, más infecciones de herida operatoria, con muestras obtenidas según Manual de Procedimientos del ISP. (www.ispch.cl).

Infecciones agudas no necrosantes: Se vigilará *Staphylococcus aureus*.

Infecciones agudas necrosantes: Se vigilará *Streptococcus pyogenes*.

Infección herida operatoria: Se vigilará cual-

quier microorganismo aislado, sin clasificación por tipo de cirugía.

Infecciones especiales o crónicas: No se incluirán en la vigilancia.

Se definirá en cada caso si la infección se originó en la comunidad o es de adquisición nosocomial, de acuerdo a criterios definidos por el MINSAL.

Antimicrobianos a vigilar en bacterias aisladas de infecciones de piel y tejidos blandos:

- Cocáceas Gram positivas:

Staphylococcus aureus: clindamicina, cotrimoxazol, oxacilina, rifampicina, vancomicina.

Streptococcus pyogenes: clindamicina, eritromicina, penicilina.

Enterococcus: ampicilina, vancomicina.

- Bacilos Gram negativos:

Enterobacteriaceas: amikacina, cefotaxima o ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina.

No fermentadores:

Pseudomonas: amikacina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem.

Acinetobacter: amikacina, ampicilina/sulbactam, ceftazidima, imipenem.

Infecciones respiratorias

Procesos respiratorios altos:

Muestras a estudiar.

Otitis media aguda: Se estudiará muestras de fluido de oído medio obtenidas por punción timpánica. No se estudiarán muestras del conducto auditivo externo.

Sinusitis: Sólo son útiles las muestras obtenidas por punción de senos. No se realizará vigilancia de sinusitis por ser muestras de excepción.

Faringoamigdalitis: Se estudiarán muestras obtenidas mediante tórula faríngea.

Antimicrobianos a vigilar en bacterias aisladas de infecciones respiratorias altas:

Otitis media aguda:

Streptococcus pneumoniae: cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, oxacilina, por difusión. En casos de halo de inhibición a oxacilina < a 20 mm, estudiar penicilina (CIM) y cefotaxima (CIM). Aquellos centros que no cuenten con CIM para penicilina y cefotaxima, enviar cepa al ISP.

Haemophilus, *Moraxella*: Determinación de β -lactamasa

Streptococcus pyogenes: eritromicina, penicilina por difusión

Faringoamigdalitis:

Streptococcus pyogenes: penicilina, eritromicina, por difusión.

No se vigilará la resistencia de otros microorganismos.

Procesos respiratorios bajos

Muestras a estudiar

Expectoración (muestra con leucocitos > a 25 y células epiteliales < a 10/campo).

Lavado bronco alveolar.

Aspirado endotraqueal cuantitativo.

Punción pleural

Se definirá en cada caso si la infección se originó en la comunidad o es de adquisición nosocomial, de acuerdo a criterios definidos por el MINSAL.

Antimicrobianos a vigilar en bacterias aisladas de infecciones respiratorias bajas:

Streptococcus pneumoniae: cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina, oxacilina, por difusión. En casos de halo de inhibición a oxacilina < a 20 mm, estudiar penicilina (CIM) y cefotaxima (CIM). Aquellos centros en que no se cuente con CIM para penicilina y cefotaxima, enviar cepa al ISP.

Haemophilus, *Moraxella*: Determinación de β -lactamasas.

Staphylococcus aureus: clindamicina, cotrimoxazol, oxacilina, rifampicina, vancomicina.

Bacilos Gram negativos:

Enterobacteriaceae: amikacina, cefotaxima o ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina.

No fermentadores:

Pseudomonas: amikacina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem.

Acinetobacter: amikacina, ampicilina/sulbactam, ceftazidima, imipenem.

Infecciones de transmisión sexual

Aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae*. Determinación de β -lactamasas y envío al ISP.

Infecciones intestinales

Bacterias enteropatógenas aisladas de diarrea aguda o síndrome disentérico: *Shigella*, *Salmonella*.

Antimicrobianos a estudiar en bacterias aisladas de infecciones intestinales:

Diarrea aguda con o sin síndrome disentérico

Shigella: ampicilina, ciprofloxacina, cloranfenicol, cotrimoxazol, nitrofurantoína (extrapolable a furazolidona).

Salmonella: ampicilina, ciprofloxacina, cefotaxima, cloranfenicol, cotrimoxazol.

Se insiste en que frente a determinados agentes infecciosos cuya vigilancia de la resistencia está definida mediante el decreto que rige a las enfermedades de notificación obligatoria, se deberá proceder de la siguiente forma:

Neisseria meningitidis - Enviar todas las cepas al ISP, de cualquier procedencia.

Neisseria gonorrhoeae. Determinación de β -lactamasas y envío a ISP.

Haemophilus influenzae. Determinación de β -lactamasas y envío a ISP de todas las cepas provenientes de cuadros invasores.

Streptococcus pneumoniae. Estudiar según procedencia (infección invasora, respiratoria, etc). Enviar a ISP todas las cepas provenientes de cuadros invasores.

Enterococcus. Estudiar según procedencia (infección invasora, orina, respiratoria, etc). Enviar a ISP todas las cepas resistentes a vancomicina.

Staphylococcus. Estudiar según procedencia (infección invasora, piel y tejidos blandos, orina, respiratoria). Enviar a ISP toda cepa resistente a vancomicina.

Salmonella sp. Estudiar según procedencia (infección invasora, intestinal). Enviar a ISP todas las cepas aisladas.

Shigella sp. Estudiar según recomendación. Enviar al ISP todas las cepas aisladas.

Se completarán los formularios adjuntos dependiendo del patógeno y del cuadro clínico (un formulario por cepa y por paciente) siendo indispensable registrar en cada uno de ellos:

- Nombre del centro participante.
- Número de muestra del laboratorio.
- Nombre del paciente, sexo y edad, (en meses en los menores de 2 años).
- Fecha del aislamiento y especie bacteriana aislada.
- Síndrome clínico (según definición).
- Origen anatómico de la muestra.
- Halo en mm o CIM para cada antimicrobiano evaluado.
- Procedencia del caso: ambulatoria u hospitalaria.
- Si se trata de un paciente hospitalizado, definir si la infección corresponde a infección nosocomial.

Control de calidad

El Laboratorio de referencia solicitará mensualmente (coincidente al envío de resultados) la información correspondiente a la lectura, al menos quincenal, de los halos con las cepas ATCC.

Todos los laboratorios participantes deberán

cumplir con criterios de aceptabilidad definidos por el programa de evaluación externa de la calidad.

Se solicitará a los laboratorios el envío de los resultados del control de calidad con las cepas ATCC recomendadas por la NCCLS. Se considerará un 80% de aceptabilidad en los resultados del control de calidad como porcentaje mínimo para validar e ingresar los datos al programa de vigilancia.

Las cepas ATCC que deben ser incluidas en este control así como su frecuencia de ensayo son las siguientes:

E. coli ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *E. faecalis* ATCC 29212

El control de calidad se debe realizar simultáneamente con los antibiogramas de rutina, utilizando los mismos materiales y el mismo personal que realiza los estudios de susceptibilidad *in vitro* en forma rutinaria, a fin que los resultados obtenidos sean representativos del proceso que se realiza.

Estadística

El software a usar por cada centro participante será el WHONET. Mensualmente se validarán los datos ingresados en cada centro, de acuerdo a calidad y congruencia de la información. El análisis estadístico global a usar en el laboratorio de referencia será STATA. Para el análisis del control de calidad, los parámetros fueron considerados en el punto anterior.

Instituciones responsables

La coordinación y dirección de la red nacional de vigilancia de resistencia será compartida entre el ISP de Chile y la Sociedad Chilena de Infectología. Serán colaboradores de esta red el Ministerio de Salud de Chile y la Representación de OPS/OMS en Chile.

Las personas responsables por cada institución son las siguientes:

Instituto de Salud Pública:

Andrea Sakurada Z., Jefe Subdepartamento Microbiología Clínica, ISP.

M. Soledad Prat M., Jefe Sección Bacteriología General, ISP.

Sociedad Chilena de Infectología:

M. Elena Santolaya De P., Presidenta.

Carlos Pérez C., Vicepresidente.

M. Teresa Valenzuela B. Epidemióloga

Patricia García C., Directora.

Vjera Triantafilo V., Tesorera.

Olivia Trucco A., Directora.

Patricia González A., Infecciones Intrahospitalarias.

Ministerio de Salud de Chile

Fernando Otaíza O'R.

OPS/OMS Chile

Christian Darras, Consultor OPS/OMS.

Resumen

El Instituto de Salud Pública de Chile y la Sociedad Chilena de Infectología han aunado sus esfuerzos para coordinar y co-dirigir una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos. El objetivo de esta red es establecer un sistema nacional de vigilancia de la resistencia a antimicrobianos, estandarizado y coordinado, que proporcione información actualizada acerca de los agentes infecciosos más relevantes por síndromes clínicos bien definidos, por edad y por lugar de origen: hospitalaria o de la comunidad. Nos parece fundamental la participación de todos los Servicios de Salud del país en esta red, para obtener datos de calidad, representativos de nuestra realidad nacional, que sean de real utilidad en el manejo de los pacientes.

Bibliografía

- 1.- Vigilancia epidemiológica de sensibilidad antimicrobiana de algunos agentes bacterianos de importancia clínica. ISP 1991.
- 2.- Vigilancia epidemiológica de sensibilidad antimicrobiana de algunos agentes bacterianos de importancia clínica. Boletín ISP, 1997.
- 3.- Resistencia antimicrobiana de aislados de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae* en las Américas. Suplemento OPS/HCP/HCT/163/2000.
- 4.- Tenover F, Mohammed M J. Elección de un método para la vigilancia de bacterias resistentes a los antimicrobianos. OPS/HCP/HCT/163/2000.
- 5.- La resistencia a los antibióticos en América Latina. Importancia de los programas Artemis y Resist Net. Grupo colaborativo Resist Net. OPS/HCP/HCT/163/2000.
- 6.- Sader H, Jones R. Resistencia a los antimicrobianos de los agentes patógenos causantes de infecciones nosocomiales y comunitarias en América Latina. OPS/HCP/HCT/163/2000.
- 7.- Red de laboratorios para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Programa WHONET-Argentina. OPS/HCP/HCT/163/2000
- 8.- Panorama de la resistencia antimicrobiana de *Shigella* spp en 10 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES.

- OPS/HCP/HCT/163/2000.
- 9.- Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas causantes de infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile. Programa Nacional de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana PRONARES. OPS/HCP/HCT/163/2000.
 - 10.- Nercelles P. Tendencia de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas aisladas en un hospital de alta complejidad en Chile. OPS/HCP/HCT/163/2000.
 - 11.- Bavestrello L. Tendencia del consumo de antimicrobianos en Chile. OPS/HCP/HCT/163/2000.
 - 12.- Rodríguez R. Consumo de antimicrobianos en el hospital: costos y consecuencias del uso y abuso. OPS/HCP/HCT/163/2000.
 - 13.- Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in 6 Latin American Countries 1993-1999 Surveillance. PAHO SIREVA. Antibiotic Microbial Drug Resistance. Vol 7 N°4 2001.
 - 14.- Andrade A, Brandileone C, et al. *Haemophilus influenzae* Resistance in Latin American: Systematic Review of Surveillance Data. Microbial Drug Resistance Vol 7 N° 4 2001.