

Susceptibilidad a antimicrobianos de *Streptococcus pneumoniae* en población infantil y adulta de Santiago. Periodo 1997-2003

Fernando Saldías P¹, Luis José Flores S^a, Catalina Torres M^a, Patricia García C², Alejandro Díaz F¹.

*Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in pediatric and adult population from Santiago, 1997-2003*

Background: In Chile, the emergence of drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* has complicated treatment decisions and may lead to treatment failures. **Aim:** to examine antimicrobial resistance trends among pneumococcal isolates from the Catholic University Hospital between 1997 and 2003. **Material and methods:** During a seven-year period, we examined 901 strains of *S. pneumoniae* isolated from sterile and non-sterile samples from adult and pediatric population. **Results:** Overall, 20% of isolates showed intermediate resistance to penicillin (MIC: 0.12-1 µg/ml) y 10.8% high level of resistance to penicillin (MIC ≥2 µg/ml). Pneumococcal resistance to penicillin did not change significantly during the study period, but it was more common in pediatric patients and isolates from non-sterile samples. No isolate had a MIC ≥8 µg/ml for penicillin. Twenty one percent of pneumococcal strains were resistant to erythromycin, 41.6% to trimethoprim-sulfamethoxazole and 3.6% to chloramphenicol. Macrolides resistance tended to increase between 1997 and 2003. Fourteen percent of strains showed intermediate resistance (MIC: 1 µg/ml) and 2.5%, a high level of resistance to cefotaxime (MIC: ≥2 µg/ml). No isolate had a CIM ≥4 µg/ml for cefotaxime. Among those isolates with intermediate or high level of resistance to penicillin, there were significantly more isolates highly resistant to erythromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and cefotaxime. **Conclusions:** Multidrug-resistant pneumococci are common and are increasing in our country, particularly in pediatric population, probably associated to indiscriminate ambulatory prescription of antimicrobials (Rev Méd Chile 2005; 133: 42-49). **(Key-words:** Drug resistance, bacterial; Pneumococcal infections; *Streptococcus pneumoniae*)

Recibido el 29 de marzo, 2004. Aceptado en versión corregida el 18 de octubre, 2004.

Departamentos de Enfermedades Respiratorias¹ y Microbiología², Pontificia Universidad Católica de Chile. ^aAlumnos 7^{to} Año de Medicina, Universidad Católica de Chile^a.

Correspondencia a: Dr. Fernando Saldías Peñafiel. Departamento de Enfermedades Respiratorias, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 345 - 4^{to} Piso. Santiago, Chile. Teléfonos: 6331541 - 3543242. FAX: 6335255. Email: fsaldias@med.puc.cl

Las infecciones agudas del tracto respiratorio superior e inferior constituyen una causa frecuente de consulta ambulatoria y hospitalización, tanto en adultos como en niños, especialmente en países en desarrollo¹⁻³. *Streptococcus pneumoniae* es reconocido como el principal patógeno bacteriano que afecta el tracto respiratorio de los niños y adultos⁴, ocasionando infecciones de la vía aérea superior (otitis media aguda: 30-40%, sinusitis aguda: 40%), y constituye la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (30-60%, según distintos estudios de etiología) en la población infantil y adulta de los países desarrollados y en vías de desarrollo^{5,6}. *S pneumoniae* se transmite por la vía aérea, especialmente por núcleo-gotitas de tamaño $\leq 10 \mu\text{m}$, que permanecen en suspensión⁷. Su cápsula polisacáridica le permite evadir la fagocitosis, facilitando la invasividad del germen, que puede también ocasionar meningitis, septicemia, fiebre sin foco y, más raramente, artritis, peritonitis y celulitis^{8,9}.

A partir de 1967, se describen las primeras cepas de *S pneumoniae* resistentes a penicilina (CIM $>0,06 \mu\text{g/ml}$) en el mundo¹⁰. Aunque la resistencia a penicilina fue descrita hace más de tres décadas, este microorganismo permaneció susceptible hasta la década 1990-99, cuando se comenzó a observar un significativo incremento en su resistencia a agentes β -lactámicos^{11,12}. Además, se ha comunicado la aparición de cepas resistentes a múltiples antimicrobianos, que incluyen a macrólidos, cloranfenicol, tetraciclinas y cotrimoxazol¹³⁻¹⁵. Este fenómeno ha sido descrito prácticamente en todo el mundo, y ha obligado a los laboratorios clínicos a realizar en forma rutinaria estudio de susceptibilidad a antimicrobianos a las cepas de *S pneumoniae*.

El perfil de resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* varía significativamente según la región geográfica y el periodo examinado, así, en España se ha comunicado 6% de resistencia en 1979 y 47% en 1989, mientras que en Hungría, Rumania y Sudáfrica la resistencia asciende sobre 50% en 1990^{16,17}. La aparición de resistencia a múltiples antimicrobianos ha sido atribuida al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas de tercera generación, lo que ha provocado modificaciones genéticas y alteraciones estructurales de la pared celular de esta bacteria¹⁸.

En Chile, los estudios de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud han reportado valores intermedios de resistencia a penicilina que oscilan entre 20 y 30%, sin embargo, se han comunicado diferencias significativas en la prevalencia regional^{15,19,20}. El propósito de este estudio es describir la susceptibilidad a antimicrobianos de las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, aisladas de población infantil y adulta en el Laboratorio de Microbiología de un hospital universitario de Santiago, durante el periodo 1997-2003.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre el 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre de 2003, se recolectaron en forma prospectiva 901 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de muestras clínicas estériles (hemocultivos, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal) y muestras respiratorias de sitios no estériles (secreción nasal, ótica, expectoración, aspirado traqueobronquial, lavado broncoalveolar) provenientes de población pediátrica y adultos, que fueron procesadas en el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile (Tabla 1). Las cepas recolectadas, junto con los antecedentes clínicos del paciente, fueron registrados en formulario *ad hoc*, consignándose la edad, sexo, lugar de procedencia (ambulatorio u hospitalizado) y características de la muestra clínica.

Estudio de susceptibilidad: A las cepas aisladas e identificadas como *sp pneumoniae*, se les realizó tinción Gram y las pruebas de sensibilidad a optoquina y solubilidad en bilis. La sensibilidad a penicilina y cefotaxima fue evaluada midiendo la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) por técnica de epsilometría (E-test[®]) en agar Mueller-Hinton con 5% de sangre de cordero, siguiendo las recomendaciones del Comité Nacional de Estandarización de los Laboratorios Clínicos (NC-CLS)²¹. La sensibilidad a eritromicina, cotrimoxazol y cloranfenicol fue evaluada mediante la técnica de difusión por disco²². El inóculo bacteriano ha sido preparado por suspensión directa de un cultivo de 18-24 horas, en caldo de Mueller-Hinton y ajustado a una turbidez equivalente a 0,5 MacFarland. Las placas fueron incubadas durante 18-24 horas a 35°C en una atmósfera de 5% de

Tabla 1. Características generales de 901 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en población infantil y adulta en el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre enero de 1997 y diciembre de 2003

	N	%
Periodo de estudio:		
1997-1998	227	25,2
1999-2000	250	27,7
2001-2002	287	31,9
2003	137	15,2
Edad:		
<1 año	59	6,8
1-5 años	299	34,6
6-14 años	96	11,1
≥15 años	411	47,5
Sexo (M/F)	495/398	55/45
Procedencia:		
Ambulatorio	404	45,2
Hospitalizado	490	54,8
Tipo de muestra:		
Sangre	241	26,8
Nasal	229	25,4
Espujo-Secreción bronquial	212	23,5
Ocular-Otica	94	10,4
Pleural	29	3,2
Líquido cefalorraquídeo	16	1,8
Otras	80	8,9

CO₂. Para el control de calidad, se ha empleado la cepa de referencia de *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Se ha determinado la CIM 50 y CIM 90 de la penicilina y se ha calculado la proporción de cepas resistentes de acuerdo a los valores de corte de referencia propuestos por el NCCLS-2002²¹.

RESULTADOS

Se examinaron 901 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de muestras biológicas estériles (32%) y no estériles (68%) de población pediátrica (52,5%) y adulta (47,5%) en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad Católica entre enero de 1997 y diciembre de 2003. En la Tabla 1 se describen las características generales de la población examinada. En la población pediátrica predominaron las muestras de hemocultivos (17,6%) y secreción nasal (41,8%), obtenidas de pacientes ambulatorios (67%), y en la población adulta predominaron las muestras de hemocultivos (36,7%) y del tracto respiratorio inferior (38,4%), obtenidas de pacientes hospitalizados (78%).

Durante el periodo examinado, 20% de las cepas mostraron resistencia intermedia (CIM: 0,12-1 µg/ml) y 10,8% resistencia de alto grado a penicilina (CIM ≥2 µg/ml). No hubo variaciones significativas en la susceptibilidad a penicilina

Tabla 2. Susceptibilidad a penicilina de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en población infantil y adulta en el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Periodo: enero 1997 - diciembre 2003

Periodo	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº cepas	97	130	97	153	149	138	137
Sensible	68,8	66,7	67,7	64,5	67,1	68,4	80,9
CIM ≤0,06 µg/ml							
Intermedia	16,1	23,8	19,4	20,4	24,2	22,8	11,8
CIM: 0,12-1 µg/ml							
Resistente	15,1	9,5	12,9	15,1	8,7	8,8	7,3
CIM ≥2 µg/ml							

Nota: los valores de susceptibilidad a antimicrobianos son expresados en porcentaje.

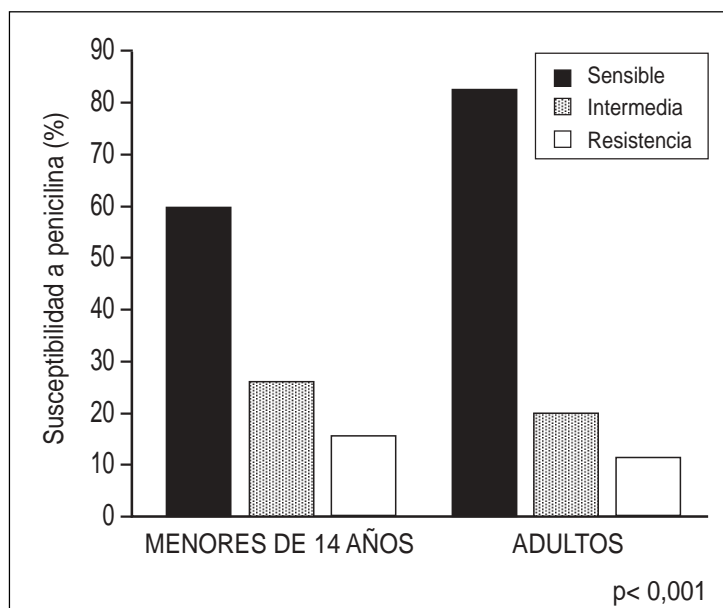


FIGURA 1. Susceptibilidad a penicilina de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica y adulta. Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, 1997-2003.

durante los primeros seis años; sin embargo, durante 2003, la resistencia intermedia y de alto grado a penicilina tendió a declinar alrededor de un tercio (Tabla 2). La susceptibilidad disminuida a penicilina fue más prevalente en la población infantil (Figura 1) y en las muestras obtenidas de sitios no estériles (34% vs 23%, $p < 0,001$). Durante este periodo, se aislaron sólo cinco cepas de *S pneumoniae* resistentes a penicilina con CIM igual a 4 $\mu\text{g/ml}$, correspondiendo a muestras no estériles (expectoración y secreción bronquial), obtenidas de cuatro lactantes menores de 2 años y un adulto mayor. No hubo aislamientos de cepas de *S pneumoniae* con CIM $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ para penicilina. El

21% de las cepas fueron resistentes a eritromicina, 41,6% a trimetoprim-sulfametoxazol y sólo 3,6% a cloranfenicol (Tabla 3). La resistencia a macrólidos ha tendido a aumentar progresivamente entre 1997 y 2003, mientras que la resistencia a cotrimoxazol y cloranfenicol no se han modificado significativamente. Examinando la sensibilidad a cefalosporinas de 3^{ra} generación, 13,6% de las cepas mostraron resistencia intermedia (CIM: 1 $\mu\text{g/ml}$) y 2,5% resistencia de alto grado (CIM: $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) a cefotaxima. Examinando la evolución de la resistencia a cefotaxima a través de los años, se ha observado variaciones significativas en la resistencia de alto grado en el rango de 0% a 5,4%

Tabla 3. Distribución de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en población infantil y adulta resistentes a eritromicina, cotrimoxazol y cloranfenicol. Periodo: enero 1997 - diciembre 2003

Período	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº cepas	97	130	97	153	149	138	137
Eritromicina	12,5	13,8	16,5	27,2	28,4	23,0	20,0
Cotrimoxazol	35,8	45,9	52,1	44,4	36,1	45,6	32,3
Cloranfenicol	2,1	3,1	2,1	6,0	2,7	4,4	3,6

Nota: los valores de susceptibilidad a antimicrobianos son expresados en porcentaje.

Tabla 4. Susceptibilidad a Cefotaxima de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en población infantil y adulta en el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Periodo: enero 1997 - diciembre 2003

Período	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº cepas	97	130	97	153	149	138	137
Sensible	87,5	85,0	83,3	76,9	85,7	79,5	90,2
CIM $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$							
Intermedia	7,5	11,2	16,7	22,1	14,3	18,1	4,4
CIM: 1 $\mu\text{g/ml}$							
Resistente	5,0	3,8	0	1,0	0	2,4	5,4
CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$							

Nota: los valores de susceptibilidad a antimicrobianos son expresados en porcentaje.
 p <0,005

Tabla 5. Distribución de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a cefotaxima, eritromicina, cotrimoxazol y cloranfenicol según susceptibilidad a penicilina en población infantil. Periodo: enero 1997 - diciembre 2003.

Susceptibilidad a penicilina	Cefotaxima (I-R)	Eritromicina	Cotrimoxazol	Cloranfenicol
Sensible	0-0	25,4	23,0	4,6
Disminuida	33,1-4,8***	32,8	85,2***	4,4

Nota: los valores de susceptibilidad a antimicrobianos son expresados en porcentaje.
 I: resistencia intermedia, R: resistencia de alto grado.
 ***p <0,001 versus cepas sensibles a penicilina.

Tabla 6. Distribución de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a cefotaxima, eritromicina, cotrimoxazol y cloranfenicol según susceptibilidad a penicilina en población adulta. Periodo: enero 1997 - diciembre 2003.

Susceptibilidad a penicilina	Cefotaxima (I-R)	Eritromicina	Cotrimoxazol	Cloranfenicol
Sensible	0-0	11,8	22,0	0,9
Disminuida	32-8,3***	22,4*	79,2***	6,6**

Nota: los valores de susceptibilidad a antimicrobianos son expresados en porcentaje.
 I: resistencia intermedia, R: resistencia de alto grado.
 *p <0,05, **p <0,01 y ***p <0,001 versus cepas sensibles a penicilina.

(Tabla 4). No hubo aislamientos de cepas de *S pneumoniae* con CIM ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ para cefotaxima.

La resistencia a eritromicina y cefotaxima aumentan en las cepas de *S pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina, especialmente en la población adulta (Tablas 5 y 6). No hubo resistencia intermedia o de alto grado a cefotaxima en cepas de *S pneumoniae* sensibles a penicilina. La resistencia a cotrimoxazol y cloranfenicol también aumentaron en las cepas con susceptibilidad disminuida a penicilina, especialmente en la población adulta.

Del total de cepas resistentes a penicilina, 84% (224/267) fue resistente a más de un antibiótico. El 32,2% (86/267) fue resistente a penicilina/cotrimoxazol, 25,9% (69/267) fue resistente a penicilina/cotrimoxazol/eritromicina y 21,7% (58/267) fue resistente a penicilina/cotrimoxazol/cefotaxima. El 20,2% (54/267) restante de cepas resistentes, se distribuyeron entre distintas combinaciones de antibióticos. El 22,2% de las cepas examinadas (200/901 cepas) fueron resistentes a tres o más antimicrobianos, especialmente a sulfas, macrólidos y penicilina.

Durante el periodo examinado, la concentración más baja de penicilina que inhibió el crecimiento de 50% de las cepas de *S pneumoniae* (CIM 50) osciló entre 0,06 y 0,10 $\mu\text{g/ml}$, mientras que la CIM 90 osciló entre 1,0 y 2,0 $\mu\text{g/ml}$. Sin embargo, la CIM 50 y CIM 90 de la penicilina no aumentaron significativamente entre 1997 y 2003.

DISCUSIÓN

Las infecciones invasivas producidas por *Streptococcus pneumoniae* constituyen un grave problema de salud pública en nuestro país, América Latina y el mundo, especialmente como agente de meningitis y neumonía en lactantes y ancianos^{1-6,9,15}. En el presente estudio, un tercio de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en población pediátrica y adulta, en un hospital universitario de Santiago, mostraron sensibilidad disminuida a penicilina, no observando cambios significativos en la tasa de resistencia entre 1997 y 2002. Sin embargo, el descenso de la resistencia a penicilina durante 2003 puede estar parcialmente relacionado a las medidas regulatorias implementadas por el Ministerio de Salud en 1999, con el

propósito de racionalizar el empleo de antibióticos en Chile²³. De este modo, Bavestrello y col, han comunicado un importante descenso en el consumo de antibióticos en la población pediátrica y adulta, desde la implementación de la receta retenida en el medio nacional. La situación frente a otros antimicrobianos muestra un considerable aumento de la resistencia a macrólidos (21%), trimetoprim-sulfametoxazol (42%) y cefalosporinas de tercera generación (16%). Similar a lo descrito en la literatura^{6,11,12,14-17}, la resistencia a antimicrobianos fue más prevalente en la población infantil y en cepas aisladas de muestras no invasivas. Esto ha sido atribuido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en las infecciones respiratorias de origen viral en la población pediátrica y adulta^{3,11,18}. La emergencia de cepas de *S pneumoniae* resistentes a penicilina y a otros antimicrobianos ha aumentado progresivamente en Chile y el mundo, y por consiguiente, los costos del tratamiento de las infecciones neumocócicas. Durante 2001, se examinaron 716 cepas de *S pneumoniae* procedentes de infecciones invasivas en el Instituto de Salud Pública, mostrando susceptibilidad disminuida a penicilina 30,8% de las muestras procedentes de niños menores de 5 años y 17,6% de las cepas aisladas en mayores de 6 años²⁴. Similar a nuestra población, 18% de las cepas fueron resistentes a eritromicina, 31,3% a cotrimoxazol y 4,6% a cloranfenicol. Estudios clínicos realizados en nuestro medio, en población adulta con infección neumocócica invasiva del tracto respiratorio inferior, han comunicado tasas de resistencia a penicilina (15-16%), macrólidos (1,3-11%) y cefalosporinas de tercera generación (6-8%) inferiores a los reportados recientemente por el Instituto de Salud Pública y el presente estudio^{19,20}.

Aunque cerca de 70% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* en nuestro medio, se mantienen susceptibles a agentes β -lactámicos y macrólidos, las infecciones por microorganismos multiresistentes ha ido aumentando progresivamente. Las cepas susceptibles a penicilina son rara vez resistentes a otros antimicrobianos, mientras que aquellas resistentes a penicilina, es probable que sean resistentes a múltiples antimicrobianos, especialmente a sulfas, macrólidos y cefalosporinas de tercera generación (Tablas 5 y 6)¹¹⁻¹⁵. La

elección de un tratamiento antimicrobiano efectivo para el manejo de los pacientes con infección neumocócica invasiva resistente a antibióticos, se ha constituido en un grave problema de salud pública, lo cual está siendo considerado en las recomendaciones internacionales para el manejo de las infecciones del sistema nervioso central y el tracto respiratorio inferior^{25,26}.

Estudios recientes han documentado los principales factores de riesgo asociados a la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* resistente a antimicrobianos: edades extremas (menores de 5 años y población senescente), tratamiento antibiótico de amplio espectro reciente, presencia de comorbilidad múltiple, hospitalización frecuente o reciente, alcoholismo, inmunosupresión y contacto con niños que acuden a jardines infantiles²⁶⁻²⁸.

Los puntos de corte inicialmente propuestos por el Comité Nacional de Estandarización de los Laboratorios Clínicos (NCCLS) para la interpretación de la susceptibilidad de *S pneumoniae*, estuvieron basados en los casos de meningitis causados por cepas resistentes a penicilina, con el fundamento que la mayoría de los agentes antimicrobianos no alcanzaban concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, los estudios clínicos en pacientes inmunocompetentes con neumonía neumocócica adquirida en la comunidad, no han demostrado fracaso en el tratamiento con agentes β -lactámicos y macrólidos cuando las cepas de neumococo tienen una CIM ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ ^{17,19,29,30}. Considerando que las concentraciones séricas alcanzadas por la penicilina y otros agentes β -lactámicos superan varias veces la CIM definitiva de resistencia intermedia y de alto grado, es comprensible que la mayoría de los

estudios clínicos hayan demostrado que la penicilina y cefalosporinas son efectivos para tratar episodios de neumonía neumocócica con resistencia intermedia a estos antibióticos. Sin embargo, en un estudio de vigilancia epidemiológica multicéntrico realizado en Estados Unidos, Feikin y col³¹ sugieren que la neumonía neumocócica del adulto adquirida en la comunidad, ocasionada por cepas resistentes, con CIM ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina o CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ de cefotaxima, constituyen factor de mal pronóstico y se asocian a mayor letalidad en el hospital. Es importante destacar que en nuestro estudio, sólo se aislaron cinco cepas de *S pneumoniae* con CIM: 4 $\mu\text{g/ml}$ para penicilina (0,6% de las cepas) y doce cepas con CIM: 2 $\mu\text{g/ml}$ para cefotaxima (1,3% de las cepas), la mayoría procedentes de población infantil (12 de 17 casos) y muestras no invasivas (14 de 17 muestras). En nuestro medio, no se encontraron cepas de *S pneumoniae* con CIM >4 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina o >2 $\mu\text{g/ml}$ de cefotaxima.

En conclusión, la resistencia del *Streptococcus pneumoniae* a antimicrobianos ha quedado claramente establecida como un problema de salud pública durante las últimas dos décadas, como consecuencia directa del uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro en infecciones respiratorias agudas (la mayoría de origen viral) en la población pediátrica y adulta de nuestro país, determinando la proliferación de clones de microorganismos resistentes. El uso racional de los antimicrobianos en nuestro medio, impulsado por el Ministerio de Salud, asociado a la prescripción de la vacuna antineumocócica a la población de riesgo, pueden ayudar a revertir la actual situación epidemiológica.

REFERENCIAS

1. BERMAN S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991; Suppl 6: S454-62.
2. WILLIAMS BG, GOUWS E, BOSCHI-PINTO C, BRYCE J, DYE C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 25-32.
3. DUNBAR LM. Current issues in the management of bacterial respiratory tract disease: the challenge of antibacterial resistance. *Am J Med Sci* 2003; 326: 360-8.
4. TAN TQ. Update on pneumococcal infections of the respiratory tract. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 3-9.
5. BISHAI WR. Issues in the management of bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127 (6 Suppl): S3-9.
6. WOODHEAD M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Resp J Suppl* 2002; 36: 20S-27S.
7. MUSER DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 2003; 348: 1256-66.

8. CASAL J, TARRAGO D. Immunity to *Streptococcus pneumoniae*: Factors affecting production and efficacy. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 219-24.
9. KOEDEL U, SCHELD WM, PFISTER HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 721-36.
10. HANSMAN D, BULLEN MM. A resistant *pneumococcus*. *Lancet* 1967; 2: 264-5.
11. CAMPBELL GD JR, SILBERMAN R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1188-95.
12. DOERN GV, HEILMANN KP, HUYNH HK, RHOMBERG PR, COFFMAN SL, BRUEGGEMAN AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1721-9.
13. MOELLERING RC JR, CRAIG W, EDMOND M, FARRELL DJ, FERRARO MJ, FILE TM JR, KLEIN J, LONKS J, METLAY JP, SAHM D, TALBOT GH; CONSENSUS WORKING GROUP. Clinical and public health implications of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Chemother* 2002; 14 (suppl 3): 42-56.
14. WASHINGTON JA, AND THE ALEXANDER PROJECT GROUP. A multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract pathogens in the United States, 1992-1994. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 183-90.
15. Programa de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de Chile, 2001.
16. BAQUERO F, MARTINEZ-BELTRAN J, LOZA E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (Suppl C): 31-8.
17. PALLARES R, FENOLL A, LINARES J; THE SPANISH PNEUMOCOCCAL INFECTION STUDY NETWORK. The epidemiology of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and the clinical relevance of resistance to cephalosporins, macrolides and quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 1): S15-24.
18. WENZEL RP, EDMOND MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med* 2000; 343: 1961-3.
19. DIAZ A, TORRES C, FLORES LJ, GARCIA P, SALDIAS F. Neumonía neumocócica adquirida en la comunidad en pacientes adultos hospitalizados. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 505-14.
20. SOLER T, SALAMANCA L, ARBO G, MOLINA E. Estudio de sensibilidad *in vitro* de *Streptococcus pneumoniae* de infecciones respiratorias bajas en el Instituto Nacional del Tórax (INT). *Rev Méd Chile* 2002; 130: 304-8.
21. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelve informational supplement M100-S12. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 2002.
22. PALAVECINO E. Puesta al día en el estudio de susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Supl. 2): S101-6.
23. BAVESTRELLO L, CABELLO A, CASANOVA D. Impacto de medidas regulatorias en la tendencia de consumo comunitario de antibióticos en Chile. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1265-72.
24. GONZÁLEZ P. Vigilancia de la resistencia a antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Supl. 2): S135-9.
25. BEGG N, CARTWRIGHT KA, COHEN J, KACZMARSKI EB, INNES JA, LEEN CL ET AL. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999; 39(1): 1-15.
26. NIEDERMAN MS, MANDELL LA, ANZUETO A, BASS JB, BROUGHTON WA, CAMPBELL GD ET AL. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
27. KLUGMAN KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-96.
28. NAVA JM, BELLA F, GARAU J, LITE J, MORERA MA, MARTI C ET AL. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 884-90.
29. METLAY J, HOFMANN J, CETRON M, FINE M, FARLEY M, WHITNEY C, BREIMAN R. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-8.
30. MORONEY J, FIORE A, HARRISON L, PATTERSON J, FARLEY M, JORGENSEN J ET AL. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 797-805.
31. FEIKIN DR, SCHUCHAT A, KOLCZAK M, BARRETT NL, HARRISON LH, LEFKOWITZ L ET AL. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.