

# 3

## SENSIBILIDAD IN-VITRO DE AISLAMIENTOS DE *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* a varios antibióticos en Medellín, Colombia

Gloria Isabel Mejía Mesa<sup>1</sup>  
Mauricio Luján Piedrahíta<sup>2</sup>  
Jaime Robledo Restrepo<sup>3</sup>  
Hugo Trujillo Soto<sup>4</sup>

### RESUMEN

---

Se evaluó la sensibilidad de 72 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y 47 de *Haemophilus influenzae* a varios antibióticos, entre abril de 1997 y junio de 1998, en la Unidad de Bacteriología de la Corporación para Investigaciones Biológicas de la ciudad de Medellín. La sensibilidad de *S. pneumoniae* fue: vancomicina 100%=trovafloxacina 100%=levofloxacina 100%>ceftriaxona 95.8%>azitromicina 94.4%=claritromicina

<sup>1</sup> *Bacterióloga U de A, Medellín. Unidad de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín. Laboratorio de Docencia, Facultad de Medicina, UPB*

<sup>2</sup> *Médico Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Facultad de Medicina, UPB*

<sup>3</sup> *Médico, Microbiólogo-Parasitólogo Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Unidad de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín. Facultad de Medicina, UPB*

<sup>4</sup> *Médico, Pediatra U de A, Medellín; Infectólogo Universidad de Tulane, Nueva Orleans  
Unidad de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia. Unidad de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín.*

• *Correspondencia: Dr. Hugo Trujillo Soto, Dr. Jaime Robledo Restrepo. Corporación para Investigaciones Biológicas. Carrera 72A No. 78B 141 • Medellín - Colombia.*

94.4% > amoxicilina/clavulonato 91.1% = cefaclor > cefuroxima 88.9% > penicilina 59.3%. La sensibilidad de *H. influenzae* fue: imipenem 100% = ceftriaxona 100% = ciprofloxacina 100% = trovafloxacina 100% = levofloxacina 100% = cefuroxima 100% = amoxicilina/clavulonato 100% > azitromicina 97.9% > cefepime 95% > ampicilina/sulbactam 93.8% > cefaclor 92.9% > grepafloxacina 90% > claritromicina 87.2%. El 14.6% de los aislamientos de *H. influenzae* fueron productores de beta-lactamasas. El aumento de la resistencia a la penicilina por parte del *S. pneumoniae* es un hecho. Las nuevas quinolonas y los macrólidos son alternativas para el tratamiento. La resistencia del *H. influenzae* no parece ser un problema.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, sensibilidad, antibióticos.

## ABSTRACT

---

The susceptibility of seventy two isolates of *Streptococcus pneumoniae* and forty seven of *Haemophilus influenzae* to several antibiotics were determined, from april 1997 to july 1998, in the Bacteriology Section of Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín, Colombia. Among *S. pneumoniae* isolates, 100% were susceptible to vancomycin, trovafloxacin and levofloxacin, 95.8% to ceftriaxone, 94.4% to azithromycin, 94.4% clarithromycin, 91.1% to amoxicillin-clavulanate, 91.1% cefaclor, 88.9% to cefuroxime, and 59.3% to penicillin. Among *H. influenzae* isolates, 100% were susceptible to imipenem, ceftriaxone, ciprofloxacin, trovafloxacin, levofloxacin, cefuroxime, amoxicillin-clavulanate, 97.9% were susceptible to azithromycin, 95% to cefepime, 93.8% to ampicilinesulbactam, 92.9% to cefaclor, 90% to grepafloxacin and 87.2% to clarithromycin. 14.6% of *H. influenzae* strains were beta-lactamase positive. An increase in the resistance of *S. pneumoniae* isolates to penicilline is a fact. The new quinolones and macrolides appear as good therapeutical alternatives. According to this information *H. influenzae* remains very susceptible to all antibiotics tested.

**Key Words:** *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, susceptibility, antibiotics.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en uno de los principales problemas terapéuticos actuales, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como en las nosocomiales (1). El *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* son bacterias responsables de un gran número de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior que incluyen otitis, sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad y además son los principales causantes de meningitis bacteriana aguda (2,3,4,5).

Se estima que las infecciones por *S. pneumoniae* causan más de 1 millón de muertes al año a menores de 5 años en los países en vía de desarrollo (5). Este microorganismo es el principal causante de neumonía adquirida en la comunidad y uno de los principales causantes de otitis media aguda, meningitis y bacteremia (6,7,8).

Descrita desde 1967, la resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina viene convirtiéndose en un problema de dimensiones globales. Se reportan resistencias del 40% en España, 45% en Sudáfrica, 59% en Hungría, 26% en Estados Unidos (9). En Latinoamérica, la resistencia se estima en un 25% (10). El proyecto SIREVA, en Colombia reportó 12% de disminución de la sensibilidad a la penicilina (8.9% intermedia y 3.1% alta) en 324 aislamientos aislados de procesos invasivos (9,11)

El único mecanismo de resistencia del *S. pneumoniae* a los betalactámicos se debe a la alteración de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP); hasta el momento no se han informado aislamientos productores de betalactamasas (12). Por esto este micro-

organismo puede presentar patrones de resistencia variables a los betalactámicos. El *S. pneumoniae* resistente a la penicilina lo es frecuentemente a otros antibióticos, como cefotaxime, eritromicina, cloramfenicol y trimetoprim-sulfa, concomitantemente (11,13,14,15). Múltiples mecanismos explican la resistencia a los antibióticos no beta lactámicos; éstos incluyen metilación del 23S ARN ribosomal, bloqueando el acceso a los macrólidos; mutaciones en la ADN girasa, lo que disminuye la actividad de las quinolonas; reducción de la afinidad al dihidropteorato, que disminuye actividad de las sulfonamidas; y disminución de la afinidad de la dihidrofolato reductasa, que disminuye la actividad del trimetoprim (16).

Existen diferentes situaciones que se han implicado como factores de riesgo para desarrollar infecciones por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina: la edad menor de 5 años o mayor de 65 años, el uso previo de antibióticos betalactámicos, inmunosupresión, el alcoholismo y tener infección no invasiva (14,15). Los esfuerzos para prevenir mortalidad y morbilidad por este microorganismo son el diagnóstico temprano y el tratamiento antibiótico adecuado; sin embargo, el aumento de la resistencia hace necesario el desarrollo de estrategias como la vacunación (5).

El *H. influenzae* es un bacilo gram negativo, causante de infecciones del tracto respiratorio alto y bajo y meningitis. Es el principal microorganismo implicado en la meningitis bacteriana aguda en niños en Colombia, seguido por el *S. pneumoniae* (3).

La resistencia a los antibióticos por parte del *H. influenzae* también es un problema

clínico y epidemiológico importante, de dimensiones internacionales (16). Los mecanismos de resistencia de este microorganismo están mediados por producción de beta-lactamasas, alteración de las PBP y producción de cloramfenicol acetil transferasa por algunos aislamientos (16,17).

En Estados Unidos, más del 40% de los *H. influenzae* son resistentes a la penicilina y 20 % a la ampicilina (18). La producción de beta-lactamasas varía entre 15-25% en el ámbito mundial (2, 18,19,20), pero se ha encontrado hasta en el 40%-53% de aislamientos obtenidos de oído medio (6). Se ha reportado resistencia a amoxicilina hasta del 40-50%, en niños que han sido tratados con betalactámicos o que reciben profilaxis para otitis media recurrente (21).

En Colombia, un programa de vigilancia nacional informó en líquido cefalorraquídeo (LCR) 10% de aislamientos con sensibilidad disminuida a la ampicilina (6% con resistencia alta) y en sangre 28% (18% con resistencia alta); 6.5% de los aislamientos de LCR fueron betalactamasa positiva y 22% de las de sangre. Los aislamientos de tracto respiratorio presentaron cifras mayores de resistencia y mayor resistencia a otros antibióticos (22). Dos estudios realizados en Colombia sobre etiología de la otitis media aguda mostraron que los *H. Influenzae*, en su mayoría no encapsulados, todos fueron sensibles a ampicilina y amoxicilina (23).

El uso de vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b ha conducido a una dramática disminución de infecciones por este microorganismo en poblaciones infantiles de los países donde se ha implementado. (5)

En el presente estudio se evaluó la sensibilidad in-vitro de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificados, obtenidos durante 1997 y 1998 de pacientes hospitalizados y ambulatorios a antibióticos tradicionales y nuevos de uso común.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó con aislamientos bacterianos procedentes de diferentes servicios hospitalarios y de consulta externa de la ciudad de Medellín que llegaron a la unidad de Bacteriología de la Corporación para Investigaciones Biológicas, entre abril de 1997 y junio de 1998.

Se incluyeron aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de pacientes hospitalizados o de consulta externa, de las muestras más frecuentes en la práctica (material respiratorio, sangre, LCR). Los aislamientos fueron identificados por métodos convencionales recomendados en el laboratorio (24). Se utilizaron las siguientes cepas de control de calidad para pruebas de sensibilidad: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 y *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 y 49766.

Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas para los diferentes antibióticos por el método E-Test (AB Biodisk, Solna, Suecia) o microdilución (Dade International, West Sacramento, CA). Se determinó la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a los siguientes antibióticos: azitromicina, claritromicina, trovafloxacin, levofloxacin, cefaclor, amoxicilina/clavulonato, ceftriaxona, cefuroxima, penicilina, vancomicina. Se determinó que el *H. influenzae* es sensible

a azitromicina, claritromicina, ciprofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, cefaclor, amoxicilina/clavulonato, ampicilina/sulbactam, ceftriaxona, cefuroxima, imipenem y cefepime.

Los puntos de corte para los diferentes antibióticos fueron establecidos e interpretados según recomendaciones de la NCCLS (25).

La producción de beta-lactamasas por *H. influenzae* se determinó por medio del disco de cefinasa (Becton Dickinson, Cockeysville, MD). No se realizó tipificación de los aislamientos de *H. influenzae*.

Se realizó prueba de difusión de disco en agar con oxacilina (1 mcg), como prueba tamiz para determinar disminución de la sensibilidad a la penicilina de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, (12,15).

Se compararon los porcentajes de sensibilidad de los aislamientos estudiados para cada uno de los antibióticos incluidos y se calcularon las CIM50 y CIM90.

## RESULTADOS

Entre abril de 1997 y junio de 1998, se obtuvieron 72 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* y 48 de *Haemophilus influenzae*, procedentes de diferentes servicios de varias instituciones médicas de la ciudad de Medellín.

De los 72 aislamientos de *S. pneumoniae*, 64.3% procedían de pacientes de sexo masculino y 35.7% de pacientes de sexo femenino. El 61.4% de los 48 aislamientos de *H. influenzae* pertenecían a pacientes de sexo masculino y 38.6% a pacientes de sexo femenino.

El 47.8% de los aislamientos de *S. pneumoniae* y el 58.1% de los de *H. influenzae* provenían de pacientes menores de 12 años; en menores de 5 años fueron el 43.5% y el 46.5%, respectivamente; fueron en mayores de 65 años el 13% de los pacientes con aislamiento de *S. pneumoniae* y el 16.3% de los pacientes con *H. influenzae*.

El 51.4% de los *S. pneumoniae* fueron aislados en muestras de sangre y el 83.9% de los *H. influenzae* en muestras del tracto respiratorio superior. La tabla No. 1 muestra la distribución de los aislamientos por tipo de muestra para cada microorganismo.

Como se puede observar en la tabla No. 2, el 100% de los aislamientos de *S. pneumoniae* fueron sensibles a vancomicina, levofloxacina y trovafloxacina. De los 67 aislamientos, 35.8% presentó disminución de la sensibilidad a la penicilina, por medio del tamizaje con disco de oxacilina de 1 mcg; se realizó CIM a 27 de estos aislamientos, que mostraron una disminución de la sensibilidad a la penicilina en el 40.7% (11 casos), 33.3% intermedia (9 casos) y 7.4% alta (2 casos). El 8.8% de los aislamientos fueron resistentes al cefaclor y el 11.1% a la cefuroxima.

De los 11 aislamientos resistentes a la penicilina, 4 (36.3%) provenía de pacientes menores de 5 años (4 meses-3 años); el 72.7% (8 aislamientos) provenían de muestras del tracto respiratorio. De los cuatro aislamientos provenientes de oído medio, 3 presentaron disminución de la sensibilidad a la penicilina por medio del disco de oxacilina de 1 mcg (6 mm), sólo se le realizó CIM a penicilina a dos de éstas, que comprobaron ser resistentes.

La actividad de los diferentes antibióticos contra *Streptococcus pneumoniae*, en orden decreciente, fue la siguiente: vancomicina = trovafloxacina = levofloxacina > ceftriaxona > azitromicina = claritromicina > amoxicilina/clavulonato > cefuroxima > cefaclor > penicilina. Los siete primeros fueron efectivos para más del 90% de los aislamientos estudiados.

Como se puede observar en la tabla No. 3, el 100% de los aislamientos de *Haemophilus influenzae* fueron sensibles a amoxicilina/clavulonato, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, trovafloxacina, levofloxacina e imipenem.

El 14.6% de los aislamientos estudiados fueron productores de betalactamasas. De los 13 aislamientos provenientes de oído medio, sólo uno fue betalactamasa positiva. De los siete aislamientos betalactamasa positiva, se aislaron 4 en pacientes menores de 12 años y los otros 3 en pacientes mayores de 65 años.

La actividad de los diferentes antibióticos contra *H. influenzae*, en orden decreciente, fue la siguiente: imipenem = ceftriaxona = ciprofloxacina = trovafloxacina = levofloxacina = cefuroxima = amoxicilina/clavulonato > azitromicina > cefepime > ampicilina/sulbactam > cefaclor > grepafloxacina > claritromicina. A excepción de la claritromicina, el resto de antibióticos fueron efectivos en más del 90% de los aislamientos.

## DISCUSIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* son patógenos causantes princi-

palmente de infecciones respiratorias (neumonía adquirida en la comunidad, otitis media aguda), meningitis y bacteremia. Afectan principalmente población pediátrica y adultos mayores de 65 años.

La resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina es un hecho observado en todo el mundo; en este estudio se encontró, por medio del Etest, una resistencia del 40.7% (33.3% intermedia y 7.4% alta). Estas cifras son mayores que las reportadas por los estudios epidemiológicos colombianos y latinoamericanos hasta el momento (9,10,11,13). El aumento de la resistencia a la penicilina es un hecho observado cada vez con mayor frecuencia: el Grupo Colombiano de Trabajo en *Streptococcus pneumoniae* reportó un aumento de la resistencia del 12% en 1996 a 20.3% en 1998, en aislamientos de procesos invasivos en niños menores de 5 años (26).

En una revisión reciente de 2644 aislamientos provenientes de varios países, se encontró una sensibilidad de 87.7% al cefaclor. Sin embargo, la sensibilidad al cefaclor de los aislamientos de neumococo con sensibilidad intermedia a penicilina fue baja 30.8% (27). En nuestro estudio la sensibilidad al cefaclor fue 91.12% pero ya que no se realizó CIM a la penicilina, no es posible concluir acerca de la sensibilidad al cefaclor de los aislamientos con sensibilidad intermedia a la penicilina.

Se encontró que más del 90% de los aislamientos de *H. influenzae* eran sensibles al cefaclor, hallazgo equiparable con otros reportes de la literatura (18,28). Jacobs reportó 64% de sensibilidad a este antibiótico en aislamientos betalactamasa positiva y 87% en aislamientos betalactamasa negativa (28).

Para *S. pneumoniae*, la cefuroxima es activa en más del 88% de los aislamientos en la literatura revisada, comparables a lo observado en este estudio (88.9%), igualmente tiene buena actividad contra *H. influenzae*, ya que la sensibilidad reportada es mayor, similar a lo encontrado en este estudio 100% (17,18,28). El estudio SENTRY ha informado efectividad del 79.5% en Estados Unidos y 94.9% en Canadá para *S. pneumoniae* obtenido de bacteremias (8).

La combinación de amoxicilina/clavulonato es útil en más del 90% de los aislamientos de *S. pneumoniae*. El proyecto Alexander y el estudio SENTRY informaron sensibilidades del 83% (8, 29). Se ha reportado sensibilidad mayor del 95% por parte del *H. Influenzae* (18). Estudios de aislamientos obtenidos de oído medio reportaron sensibilidad del 90% para *S. pneumoniae* y del 95% para *H. influenzae* (7).

La ceftriaxona fue efectiva en el 95.8% de los aislamientos de *S. pneumoniae* del presente estudio; el estudio SENTRY, en aislamientos de bacteremias, reportó sensibilidad del 86.8% en EEUU y 94.9% en Canadá (8), el proyecto Alexander reportó 85% (29); un estudio de vigilancia multicéntrico en EEUU informó 91.7% de sensibilidad en enfermedades invasivas (31). En Colombia, se reportó disminución de la sensibilidad a la ceftriaxona en el 2.7% de los aislamientos aislados de procesos invasivos (9). No se hallaron aislamientos de *H. influenzae* resistentes a ceftriaxona en esta investigación, similar a lo reportado en la literatura revisada (29,31).

Con respecto a los macrólidos, el 94.4% de los aislamientos estudiados de *S.*

*pneumoniae* fueron sensibles a azitromicina y claritromicina. Estudios europeos reportaron sensibilidad del 88% a claritromicina y 91% a azitromicina (32); Thornsberry, de 85% para ambos macrólidos (4) y Doern, mayor del 90% (33). En aislamientos de oído medio, se reportó sensibilidad del 84% a claritromicina y 89% a azitromicina. (6). El *H. influenzae* fue sensible a claritromicina en el 87% y a azitromicina en el 97.9% de los casos, datos similares a la literatura revisada, que muestran que la azitromicina es más efectiva para este microorganismo (6). En Europa se observó sensibilidad de 79% a claritromicina y 100% a azitromicina; el proyecto Alexander, 95% y 100%, respectivamente (29,32). En estudios de aislamientos de oído medio, la azitromicina fue útil en el 100% y la claritromicina en el 91% (6); este antibiótico se ha considerado como más efectivo para el tratamiento de esta entidad que la claritromicina, el cefaclor y el cefuroxime; ya que éstos no alcanzan la CIM en oído medio efectivas para tratar el *S. pneumoniae* o el *H. influenzae* (6). La amoxicilina clavulonato y la ceftriaxona han sido consideradas como los mejores antibióticos disponibles para cubrir los patógenos asociados con otitis media, incluyendo *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (7,34).

Las primeras quinolonas fluoradas son buenos agentes en general, pero su costo, amplio espectro y poca efectividad para *S. pneumoniae* son factores en su contra. Aunque no están recomendadas en personas menores de 18 años, excepto circunstancias especiales, la FDA ha autorizado su investigación en niños. La trovafloxacin, una quinolona de cuarta generación recientemente incorporada, fue útil en el 100%

de los aislamientos de ambos gérmenes para los que se utilizó, incluyendo *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, los cuales son datos similares a los reportados por la literatura (8,31). La levofloxacin fue efectiva en el 100% de los aislamientos de ambos microorganismos; este antibiótico ha demostrado que es una buena alternativa para tratar infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, ya que tiene buena actividad contra los principales patógenos involucrados, inclusive contra *S. pneumoniae* resistente a penicilina (35). La ciprofloxacina demostró que es un buen agente contra *H. influenzae* con sensibilidad mayor del 99% (7,29,32).

No se presentaron aislamientos de *S. pneumoniae* resistente a la vancomicina en este estudio, tampoco se han reportado en la literatura revisada. Este antibiótico es considerado de reserva en el manejo de infecciones por este microorganismo (12). En áreas con alta incidencia de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, se recomienda terapia combinada con vancomicina, la cual se puede descontinuar posteriormente si la cepa aislada es sensible a dichas cefalosporinas (36)

Se han considerado como factores de riesgo para adquirir una infección por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina el he-

cho de ser menor de 5 años o presentar infecciones del tracto respiratorio superior, entre ellas otitis media aguda (14,15). La presencia de *S. pneumoniae* con disminución de la sensibilidad a la penicilina en pacientes menores de 5 años y en otitis media aguda fue importante en este estudio.

El 14.1% de los aislamientos de *H. influenzae* estudiados fueron productores de betalactamasas, dato similar al reportado en la literatura (2,18,19,20). Sólo uno de 13 aislamientos (7%) provenientes de oído medio fue betalactamasa positiva, a diferencia de estudios en otros países donde se encontraron en el 31% (7) y 53% (6). Llama la atención que los 7 aislamientos productores de betalactamasas se obtuvieron en pacientes menores de 12 años (3 aislamientos) o mayores de 65 años (4 aislamientos).

La resistencia del *H. influenzae* no parece ser un problema tan grave actualmente: éste fue sensible en más del 90% de los casos a los antibióticos probados, con excepción de la claritromicina. Por el contrario, el *S. pneumoniae* parece estar convirtiéndose en un microorganismo resistente a un amplio número de antibióticos que fueron efectivos en un comienzo, principalmente penicilina; implicaciones clínicas importantes de este aumento de la resistencia son claras para el manejo de la meningitis (15). ■

**TABLA 1.**  
Distribución de cepas de *Streptococcus pneumoniae*  
y *Haemophilus influenzae* por sitio de aislamiento.

Muestra	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Haemophilus influenzae</i>	
	No. casos	Porcentaje	No. casos	Porcentaje
Sangre	36	50	9	19.6
Espito	7	9.7	15	32.6
Lavado bronquial	7	9.7	3	6.5
Líquido pleural	3	4.2	0	0
Oído medio	4	5.6	13	28.3
Secreción ocular	5	6.9	1	2.2
LCR	6	8.3	2	4.3
Otras	4	5.6	3	6.6

**TABLA 2.**  
Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*

Antibiótico	No. Aislamientos	Rango	— CIM —			Punto corte
			50	90	%S	
Azitromicina	72	<0.016-256	<0.6	0.125	94.4	<=0.5
Claritromicina	72	0.015-256	0.03	0.064	94.4	<=0.25
Trovafloxacin	72	0.003-1	0.12	0.25	100	<=1
Cefaclor	45	0.03-64	0.5	8	91.1	<=1.0
Amoxicilina/clav	45	0.015-1	0.016	0.5	91.1	<=0.5
Ceftriaxona	72	0.002-2	0.03	0.25	95.8	<=0.5
Cefuroxima	72	0.016-8	0.06	1	88.9	<=0.5
Penicilina	27	<0.06-8	<0.06	8	59.3	<=0.06
Vancomicina	27	<0.06-0.5	0.25	0.25	100	<=1
Levofloxacin	27	0.5-2	1	1	100	<=2

**TABLA 3.**  
Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Haemophilus influenzae*

Antibiótico	No. Aislamientos	Rango	— CIM —			Punto corte
			50	90	%S	
Azitromicina	48	<0.06-8	0.5	1	97.9	<=4
Claritromicina	47	<0.03-32	>4	8	87.2	<=8
Ciprofloxacina	48	0.003-0.5	0.016	0.15	100	<=1
Trovafloracina	48	0.03-0.125	0.016	0.150	100	<=1
Grepafloxacina	20	0.07-2	0.03	0.25	90	<=0.5
Levofloxacina	20	0.007-1	0.03	0.25	100	<=2
Cefaclor	28	0.25-32	1	4	92.9	<=8
Amoxicilina/clav	28	0.125-2	0.25	1	100	<=4
Ampicilina/sulb	48	0.032-16	0.5	<2	93.8	<=2
Ceftriaxona	48	0.002-1	0.004	0.06	100	<=2
Cefuroxima	46	0.06-4	0.25	1	100	<=4
Imipenem	20	<2-4	<2	<2	100	<=4
Cefepime	20	<2-8	<2	<2	95	<=2

## REFERENCIAS

1. Gold, HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial drug resistance. N Engl J Med. 1996; 335:1445-1453
2. Jorgensen JH, Doern GC, Maher L.A et al. Antimicrobial Resistance among Respiratory Isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990; 34:2075-2080.
3. Agudelo CI, Muñoz N, Sanabria OM, et al. Etiología de la meningitis bacteriana aguda: programa de red de laboratorios, 1994-1997. En Resúmenes Congreso Internacional Investigación y Salud, INS 80 años 1917-1997. Biomedica. 1997; Sup 1, 17:109.
4. Thornsberry C. Activity of selected Antimicrobials Against Penicilin-Resistant *S. pneumoniae* Isolates. Infections in Medicine. 1997;14(Supplement A):13-19
5. Di Fabio JL, Homma A, De Quadros C. Pan American Health Organization Epidemiological Surveillance Network for *Streptococcus Pneumoniae*. Microbial Drug Resistance. 1997; 3:131-133
6. McLinn S, Williams D. Incidence of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase-positive *Haemophilus influenzae* in clinical isolates from patients with otitis media. Ped Infect Dis J. 1996; 15:s3-s9.
7. Jacobs MR, Dagan R, Appelbaum PC, Burch DJ. Prevalence of Antimicrobial-Resistant Pathogens in Middle Ear Fluid: Multinational Study of 917 Children with Acute Otitis Media. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998; 42: 589-595.
8. Pfaller MA, Jones RN, Doern G, et al.. Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Frecuencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 121997). Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998; 42:1762-1770.
9. Vela MC, Leal AL, Agudelo CI, et al.. *Streptococcus pneumoniae*, Distribución de tipos capsulares, susceptibilidad antimicrobiana y epidemiología molecular: Experiencias de un grupo de trabajo colombiano. Medicas UIS. 1998; 12:289-298
10. Kertesz DA, Di Fabio JL, de Cunto MC et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection in Latin American Children: Results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. Clin Infect Dis. 1998; 26:1355-1361
11. Castañeda E, Leal AL, Castillo O et al. Distribution of Capsular Types and Antimicrobial Susceptibility on Invasive Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian Children. Microbial Drug Resistance. 1997; Vol 3, No. 2:147-152
12. Trujillo H. Tratamiento de las Infecciones por Neumococo Resistente a la Penicilina. Medicina UPB. 1997; 16(2):135-140.
13. Echaniz G, Velasquez ME, Carnalla MN, et al. Antimicrobial Susceptibilities and Capsular Types of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolated in Children in Mexico City. Microbial Drug Resistance. 1997; Vol 3, No. 2:153-157
14. Clavo AJ, Giron JA, Lopez D, et al. Multivariate Analysis of Risk Factors for Infection Due to Penicilin-Resistant and Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: A Multicenter Study. Clin Infect Dis. 1997; 24:1052-1059
15. Jacoby GA. Antimicrobial-Resistant pathogens in the 1990S. Annu. Rev. Med. 1996; 47:169-179.
16. Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. Clin Infect Dis. 1994; 18:951-957.
17. Jones RN, Jacobs MR, Washington JA, et al. A 1994-95 of *Haemophilus influenzae* susceptibility to ten orally administered agents: A 187 clinical laboratory center in the United states. Diag Microbiol Infect Dis. 1997; 27:75-83

18. Davidson RJ, McGeer A, Porter-Pong S, et al. Surveillance on *H. Influenzae* Resistance from five countries in four continents. In Abstracts 98TH General Meeting American Society for Microbiology. Atlanta May 17-21, 1998.
19. Manninen R, Huovinen P, Nissinen A. Increasing antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in Finland. J Antimicrob Chemother. 1997; 40:387-392
20. Powell M, McVey D, Kassim Mh et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella (Branhamanella) catarrhalis* isolated in the UK from sputa. J Antimicrob Chemother. 1991; 28:249-259
21. Chartrand SA, Pong A. Acute Otitis Media in the 1990s: The Impact of Antibiotic Resist. Ped. Ann. 1998; 27(2): 86-95.
22. Muñoz N, Linares M, Agudelo CI. Susceptibilidad antimicrobiana de *Haemophilus influenzae* como agente de la meningitis bacteriana aguda y la neumonia. En Resúmenes Congreso Internacional Investigación y Salud, INS 80 años 1917-1997. Biomedica. 1997; Sup 1, 17:109-110.
23. Trujillo M, Trujillo H. Otitis Media. En: Reyes MA, Aristizabal G, Leal FJ, eds. Neumología Pediátrica Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el Niño 3a ed. Bogotá D.C, Colombia: Editorial Medica Internacional Ltda; 1998:177-182.
24. Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover F, eds. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington: ASM Press; 1995.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ten Informational Supplement. NCCLS Document M100-S10. PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
26. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L, et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17:463-469.
27. Bandak SI, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA. Assessment of the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to cefaclor and loracarbef in 13 countries. Journal of Chemotherapy 2000; 12(4):299-305.
28. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, et al. An Analysis of 1997 *H. influenzae* and *S. pneumoniae* MIC Results Utilizing Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Breakpoints. In abstracts IDSA 36TH Annual Meeting. Clin Inf Dis. 1998; 27:957
29. Felmingham D, Gruneberg RN. Comparative in-vitro Activity of 16 Antimicrobials against 6493 Community-acquired LRTI isolates: The Alexander Project 1997. In abstracts IDSA 36TH Annual Meeting. Clin Inf Dis. 1998; 27:958
30. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, et al. Three-year Multicenter Surveillance of Systemic Pneumococcal Infections in Children. Pediatrics. 1998; 102:538-545.
31. Felmingham D, Gruneberg RN. Comparative Analysis of *H. influenzae* Susceptibility using NCCLS and Pharmacodynamic Breakpoints: The Alexander Project 1997. In abstracts IDSA 36TH Annual Meeting. Clin Inf Dis. 1998; 27:958.
32. Pontani D, Washton H, Bouchilon S, Johnson J. Susceptibility of European Respiratory Tract Isolates to Trovafloxacin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Azithromycin and Ampicillin. Eur. J. Clin Microbiol Dis. 1998; 17:413-419.
33. Doern GV, Brueggemann A, Preston Holley H, Rauch AM. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Recovered from Outpatients in the United States during the Winter Months of 1994 to 1995: Results of a 30-Center National Surveillance Study. Antimicrob Agents Chemotherapy. 1996; 40: 1208-1213.

34. Craig WA and Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in Otitis Media. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 1996; 15:255-259
35. Zinner SH, Yamaguchi K, eds. Scientific Round Table Discussion *Streptococcus pneumoniae* Infection and New Quinolones. Axel Springer Japan Publishing. 1996.
36. Friedland IR. Treatment of meningitis in the era of Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Res Clin Forum.* 1997; 19:21-29