

Sensibilidad antibiótica y recomendaciones de tratamiento para *Streptococcus pneumoniae*

Antibiotic sensitivity and treatment recommendations for Streptococcus pneumoniae

A. Gil-Setas¹, A. Mazón¹, L. Torroba², A. Barricarte³, J.J. García-Irure⁴, A. Petit⁵, M.E. Polo⁶

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue conocer la sensibilidad antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* a los antimicrobianos usados con más frecuencia en la práctica clínica y revisar las recomendaciones actuales de tratamiento de la enfermedad neumocócica.

Durante el periodo octubre 2000 a septiembre 2002 se recogieron los datos demográficos, el diagnóstico clínico del paciente, el origen de la muestra y la sensibilidad antibiótica de todos los *Streptococcus pneumoniae* aislados en los laboratorios de microbiología del Servicio Navarro de Salud, que atienden a una población de 555.829 habitantes.

Se obtuvieron 465 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* (166 de origen invasor). Los aislamientos procedentes de exudado ótico fueron los más resistentes y los de hemocultivo los más sensibles. El porcentaje de resistencia a penicilina fue del 43%, 6,1% para amoxicilina y 6,6% para cefotaxima. El 36,3% de los aislamientos fueron resistentes a eritromicina, de ellos un 85,45% exhibía un fenotipo MLS_B y un 14,55% un fenotipo M. Se detectó multiresistencia en un 32,3% de los aislamientos.

La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a beta-lactámicos, especialmente penicilina, amoxicilina y cefotaxima/ceftriaxona no impide su uso clínico en la mayoría de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* de nuestra área, exceptuando los casos de meningitis neumocócica.

Palabras clave. *Streptococcus pneumoniae*. Susceptibilidad antibiótica. Beta-lactámicos.

ABSTRACT

The aims of the present paper were to determine the susceptibility of the strains to the most usual antibiotics in clinical practice and to review the current recommendations to guide the most appropriate treatment.

During the period October 2000 to September 2002, the patient's data (age and sex), source of the sample, diagnosis and antibiotic susceptibility were collected on *Streptococcus pneumoniae* isolates from microbiology laboratories in the Navarra region (555.829 inhabitants).

Four hundred and sixty five isolates were identified (166 from invasive infections). Generally, isolates from ear swabs were the most resistant to the antimicrobials tested, while those from blood culture were the most susceptible. Of the *Streptococcus pneumoniae* tested, 43% were resistant to penicillin, 6.1% to amoxicillin and 6.6% to cefotaxime. Of the 36.3% of *Streptococcus pneumoniae* isolates that were resistant to erythromycin, 85.45% exhibited the MLS_B phenotype while the remaining 14.55% presented with the M phenotype. Multiple-resistance was detected in 32.3% of the strains.

The antibiotic resistance rates to beta-lactams (especially penicillin, amoxicillin and cefotaxime/ceftriaxone) in *Streptococcus pneumoniae* don't prevent its clinical use for the most of *Streptococcus pneumoniae* isolated in our area, except for pneumococcal meningitis.

Key words. *Streptococcus pneumoniae*. Antibiotic susceptibility. Beta-lactams.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (1): 37-43.

1. Laboratorio de Microbiología. Ambulatorio General Solchaga. Pamplona.
2. Laboratorio de Microbiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
3. Sección de Enfermedades Infecciosas y Control de Brotes Instituto de Salud Pública. Pamplona.
4. Laboratorio de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona.
5. Laboratorio de Microbiología. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra.
6. Laboratorio de Microbiología. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.

Aceptado para su publicación el 19 de enero de 2004.

Correspondencia:

Alberto Gil Setas
Laboratorio de Microbiología
Ambulatorio General Solchaga
C/ San Fermín, 29
31004 Pamplona
Tfno. 848 429225
E-mail: agilseta@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Neumococo es un diplococo gram-positivo perteneciente al género *Streptococcus*. Su nicho ecológico es la nasofaringe, donde puede detectarse en un 5-10% de adultos sanos y hasta en un 20-40% de niños^{1,3}. Es uno de los patógenos que se aíslan con más frecuencia en las enfermedades infecciosas de la comunidad, reconociéndose como una de las principales causas de neumonía, meningitis, otitis media o sinusitis. Las infecciones ocurren sobre todo en las edades extremas de la vida.

A pesar de contar con un tratamiento antibiótico eficaz frente a neumococo, tanto la morbilidad como la mortalidad de la enfermedad neumocócica se mantiene elevada^{4,5}.

La primera vez que se publicó resistencia a penicilina en neumococos fue en Papua Nueva Guinea en el año 1967⁶, más tarde también se encontraron cepas resistentes en Sudáfrica y España hasta extenderse por todo el mundo^{7,8}. La adquisición de resistencia a los antimicrobianos por parte de *Streptococcus pneumoniae* puede variar el pronóstico de la enfermedad⁹, además de elevar el coste del tratamiento.

El objetivo de este trabajo es conocer la sensibilidad antibiótica del microorganismo a los antimicrobianos usados con más frecuencia en la práctica clínica y revisar las recomendaciones actuales de tratamiento de la enfermedad neumocócica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante la temporada octubre de 2000 a septiembre de 2002 se registraron los datos demográficos, el diagnóstico clínico del paciente, el origen de la muestra y la sensibilidad antibiótica de todos los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* realizados en los laboratorios de microbiología del Servicio Navarro de Salud (Hospital Virgen del Camino, Hospital de Navarra y Ambulatorio General Solchaga de Pamplona, Hospital Reina Sofía de Tudela y Hospital García Orcoyen de Estella). El estudio sólo consideró un aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* por paciente, salvo cuando fueron aislamientos de 2 procesos

diferentes en el tiempo o bien 2 aislamientos diferentes de un mismo proceso (diferente serotipo o antibiotipo). La población media de Navarra durante el periodo de estudio fue de 555.829 habitantes. En el Servicio Navarro de Salud se considera edad pediátrica hasta los 14 años.

El aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* se hizo en placa de agar-sangre, incubada durante 24-48 horas en atmósfera de CO₂ (5-10%) a una temperatura de 37°C. La identificación de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* se realizó utilizando la prueba de la sensibilidad a un disco de optoquina de 5 mg (MAST DIAGNOSTICS, UK) y en algunos casos la aglutinación de látex (Slidex pneumo-kit bioMérieux, France). Se consideraron aislamientos invasores a los procedentes de hemocultivo o de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Tras el aislamiento, los neumococos se remitieron a uno de los laboratorios que determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución en caldo (SENSITITRE STRHAE1 TREK Diagnostic Systems, UK). La lectura e interpretación de los resultados se hizo siguiendo los criterios del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)¹⁰. Se definieron como aislamientos multirresistentes a aquellos con resistencia a 3 ó más antibióticos de diferentes familias.

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizaron los programas SPSS 10.0 y EpiInfo versión 6.04. En el estudio de la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de Ji cuadrado con un nivel de significación de $p \leq 0,05$ para considerar las diferencias encontradas como estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Durante los 2 años del estudio se obtuvieron 465 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*. Las muestras de aislados invasores (hemocultivo y LCR) supusieron el 35,7% (166/465) de todos los aislamientos. El 7,2% (12/166) de los aislamientos invasores eran de LCR. Las muestras respiratorias (esputo, broncoaspirado (BAS), frotis conjuntival, exudado de senos, exudado ótico y líquido pleural) representaron el 61,3% (284/465) de los aislamientos,

y el resto, 3% (13/465) correspondía a otros orígenes. En la tabla 1 se muestra la frecuencia de aislamientos en las distintas muestras clínicas. De los 465 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* 203 (43,7%) procedían de pacientes en edad pediátrica, 37 de ellos aislados de hemocultivo o LCR.

En la tabla 2 se exponen los porcentajes de sensibilidad antibiótica a los antimicrobianos de uso más frecuente en la práctica clínica. De los 465 neumococos del estudio un aislamiento (0,2%) presentó una CMI superior a 4mg/ml para penicilina, 9 (2%) para amoxicilina y ninguno para cefotaxima. El porcentaje de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con algún tipo de resistencia a penicilina entre los aislamientos invasores y no invasores fue del 32,7% (53/162) y 48,6% (143/294) respectivamente. La diferencia encontrada fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Si

estratificamos los aislamientos invasores en función de la edad de los pacientes, encontramos que el 47,2% (17/36) de los aislamientos de origen pediátrico presentaban algún nivel de resistencia a penicilina frente al 29,1% (37/127) de los adultos ($p = 0,036$).

Se encontró diferencia en la sensibilidad a eritromicina entre los aislamientos de origen invasor y no invasor, ($p < 0,01$). De 456 aislamientos a los que se realizó susceptibilidad antibiótica a eritromicina y clindamicina, 291 (63,8%) fueron sensibles a ambas, 141 (30,9%) fueron resistentes a eritromicina y a clindamicina (fenotipo MLS_B) y hubo 24 aislamientos (5,3%) resistentes a eritromicina pero no a clindamicina (fenotipo M). Por tanto, de los aislamientos con resistencia a macrólidos, un 85,45% presentaban un fenotipo de resistencia MLS_B y un 14,55% fenotipo M.

Tabla 1. Localización de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*.

	n	Pediátricos	Adultos	%
Hemocultivo	154	36	118	33,1
Ótico	114	105	9	24,5
Espudo	89	1	88	19,1
Conjuntival	46	41	5	9,9
Senos	14	11	3	3
BAS ¹	14	1	13	3
LCR ²	12	1	11	2,6
Pleural	7	2	5	1,5
Vaginal	6	4	2	1,3
Otros	9	1	8	2
Total	465	203	262	100

¹) Aspirado broncoalveolar.

²) Líquido cefalorraquídeo.

Tabla 2. Porcentaje de resistencia antibiótica.

Antibiótico	n	Total	n	Origen invasor	n	Origen no invasor
Penicilina	456	43	162	32,7	294	48,6
Amoxicilina	456	6,1	162	4,9	294	6,8
Cefotaxima	453	6,6	162	9,3	291	5,2
Eritromicina	455	36,3	161	23,6	294	43,2
Clindamicina	455	31,2	161	19,9	294	37,4
Trimetoprim-sulfametoxazol	454	40	162	34,6	292	43,2
Tetraciclina	456	27,4	162	19,1	294	32
Cloranfenicol	454	11,9	161	7,5	293	14,3
Levofloxacina	456	1,3	162	1,2	294	1,3

En la tabla 3 se exponen los datos de resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos más usados en la práctica clínica en 3 de las muestras remitidas al laboratorio con más frecuencia: hemocultivos, frotis óticos y esputos.

Los aislamientos con resistencia a penicilina presentaron una resistencia mayor a otros antibióticos como eritromicina ($p < 0,01$), cloranfenicol ($p < 0,01$), tetraciclina ($p < 0,01$) y trimetoprim-sulfametoxazol ($p < 0,01$), aunque no lo hacían en caso de levofloxacino ($p = 0,22$).

Un 32,3% (150) del total de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* fue multiresistente (21% en los aislamientos invasores y un 38,5% de los no invasores). La multiresistencia se asoció con mayor frecuencia a los aislamientos no invasores ($p < 0,01$). Del total de cepas multiresistentes el 24% (36) lo fueron a 3 antibióticos, 24% (35) a 4 antibióticos, 32% (49) a 5 antibióticos y 20% (30) a 6 ó más antibióticos.

DISCUSIÓN

Los primeros aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina detectados en España⁷ se publicaron en 1979, con un porcentaje de aislamientos resistentes del 6%. Esta cifra fue en aumento hasta alcanzar cifras superiores al 40% publicadas por Fenoll en la década de los 80¹¹. Varios trabajos sobre resistencias antibióticas en *Streptococcus pneumoniae* publicados en la década 1990-2000¹²⁻¹⁴ presentaban cifras más altas de resistencia a penicilina, que en todos ellos es de alrede-

dor del 60%, aunque son cifras de resistencia global sin estratificar por aislamiento invasor o por edad del paciente. En nuestra serie, el 38,9% de los neumococos aislados presentaron algún tipo de resistencia a penicilina. De los aislamientos invasores de nuestro estudio, el porcentaje de resistentes a penicilina fue el 26,3%, inferior a la publicada por Fenoll¹³ en una revisión de los años 1990-1996 (35,35% de los aislamientos procedentes de hemocultivo o LCR) o a la del informe EARSS¹⁵ del año 2001, con un 30,98% de resistencia a penicilina en los aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* procedentes de España. Lo mismo observamos entre los aislamientos no invasores, que presentaron un porcentaje de resistencia a penicilina del 45,5%, inferior al presentado por otros autores de nuestro entorno¹²⁻¹⁴, que oscilan entre el 60-61,8%. Al igual que otras publicaciones, observamos mayor proporción de cepas resistentes en los aislamientos de edad pediátrica^{13,16}. Este mayor porcentaje de resistencia en los aislamientos de edad pediátrica puede explicarse porque es en esta edad cuando el consumo de antibióticos es mayor y se encuentra bien establecida la asociación entre consumo de antibióticos y aparición de resistencias¹⁷. El porcentaje de colonización por *Streptococcus pneumoniae* es mayor en niños que en adultos¹⁻³, además los niños se colonizan con mayor frecuencia con serotipos más resistentes a los antibióticos, por lo tanto son más frecuentes las infecciones causadas por estos serotipos¹⁸⁻²⁰. Los aislamientos más resistentes fueron

Tabla 3. Porcentaje de resistencia antibiótica en las muestras remitidas con más frecuencia al laboratorio.

	Penicilina	Amoxicilina	Cefotaxima	Eritromicina	Levofloxacino
Hemocultivo	33,1	5,3	8,7	23,3	1,3
pediátricos	45,7	9,6	5,9	31,4	0
adultos	29,3	4,3	9,5	20,9	1,7
Ótico	50,9	6,1	3,5	45,6	0
pediátricos	53,3	5,8	3,8	46,7	0
adultos	-	-	-	-	-
Esputo	42,5	9,2	7	43,7	3,4
pediátricos	-	-	-	-	-
adultos	43	9,3	7,1	44,2	4,7

los procedentes de exudados óticos, y los más sensibles los de hemocultivo, con resultados similares a los de otras series¹³. La mayor resistencia de neumococos procedentes de exudados óticos también se podría explicar por el origen pediátrico de estas muestras, ya que el 92,1% de los exudados óticos de nuestra serie provienen de niños.

En nuestro estudio el 36,3% de los aislamientos fue resistente a eritromicina, el 85% de ellos con un fenotipo MLS_B. Este fenotipo de resistencia engloba a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, clindamicina y estreptogramina B y es debida a un gen de resistencia que codifica una enzima metilasa que provoca una resistencia de alto nivel difícil de superar aunque se aumente la dosis del antimicrobiano.

Hay varios factores que se asocian al nivel de resistencia antibiótica en una zona geográfica: el consumo de antibióticos, la distribución de serotipos en dicha zona, y la diseminación de clones resistentes^{12,21}. Es probable que la asociación de estos tres factores contribuya a la elevada proporción de cepas resistentes a los antibióticos de uso más común y al porcentaje de cepas multirresistentes que se presentan.

La aparición y rápida expansión de resistencias antibióticas en *Streptococcus pneumoniae* no se ha reflejado de la misma manera en el resultado clínico de las infecciones por dicho microorganismo. Así, encontramos abundantes trabajos que preconizan el uso de penicilina en los casos de neumonía neumocócica, ya que su uso no se asoció con un peor pronóstico de la enfermedad²²⁻²⁴. En el mismo sentido, ha sido demostrada la buena actividad de amoxicilina tanto "in vitro" como en modelo animal frente a cepas de *Streptococcus pneumoniae* definidas como resistentes a penicilina^{25,26}. A la luz de estas evidencias clínicas la NCCLS, que se encarga de definir la categoría de un antibiótico (sensibilidad o resistencia) ha venido cambiando los puntos de corte que definen estas categorías para amoxicilina y cefotaxima/ceftriaxona. Incluso algunos autores propugnan mayores cambios en la definición de sensibilidad a penicilina, amoxicilina y cefotaxima/ceftriaxona²⁷, con lo que el

porcentaje de aislamientos que no podrían ser tratados con éxito con cualquiera de estos betalactámicos sería muy pequeño, recordando de nuevo excluir de estas consideraciones los casos de meningitis neumocócica.

A diferencia de lo que ocurre con los antibióticos betalactámicos, el porcentaje y tipo de resistencia en macrólidos desaconsejaría su uso clínico empírico.

Las recomendaciones actuales en los casos de otitis media aguda por *Streptococcus pneumoniae* son altas dosis de amoxicilina, 80-100 mg/Kg/día^{28,29}. En los casos de neumonía se considera adecuado el tratamiento bien con penicilina G parenteral o amoxicilina oral (3 dosis de 1 g)^{23,29}, excepto en los casos de neumonía grave, paciente inmunocomprometido o mala evolución clínica en que se postulan otras alternativas como: cefotaxima, levofloxacino, imipenem o clindamicina^{30,31}. En la bacteriemia por neumococo el tratamiento de elección sigue siendo un betalactámico oral o parenteral, especialmente altas dosis de amoxicilina que se ha comprobado eficaz en neumococos con resistencia parcial a penicilina²⁹. Finalmente la combinación de altas dosis de cefotaxima (225-300 mg/Kg/día) o ceftriaxona (100 mg/Kg/día) más vancomicina (60 mg/Kg/día) se mantiene como primera opción en los casos de sospecha de meningitis neumocócica²⁹.

Una vez conocida la sensibilidad del *Streptococcus pneumoniae* aislado, el tratamiento antibiótico se modificará en función de la misma, reduciendo la dosis del betalactámico si el aislamiento es sensible o cambiando de antibiótico si la resistencia así lo aconseja.

El éxito de un tratamiento empírico se basa en la etiología más probable de un cuadro clínico y en las resistencias antibióticas de un área geográfica. El conocimiento de las características de la enfermedad neumocócica y de las resistencias antibióticas de *Streptococcus pneumoniae* es imprescindible para implementar actuaciones preventivas como el uso de vacunas, o políticas de uso racional de antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. HODGES RG, MACLEOD CM, BERNHARD WG. Epidemic pneumococcal pneumonia. III. Pneumococcal carrier studies. *Am J Hyg* 1946; 44: 207-230.
2. GRAY BM, CONVERSE GM, DILLON HC JR. Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142: 923-933.
3. APPELBAUM PC, GLADKOVA C, HRYNIEWICZ W, KOJOUHAROV B, KOTULOVA D, MIHALCU F et al. Carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae by children in eastern and Central Europe. A multicenter study with use of standardized methods. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 712-717.
4. VAQUEIRO M, SAMPERE M, FONT B, SERRATE G, FONTANALS D, SEGURA F. Pneumococcal bacteremia in patients aged over 65 years. A study of 161 cases. *Med Clin* 2001; 117: 241-245.
5. FILE TM JR. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of b-lactam-resistant Streptococcus pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2002; 34: S17-26.
6. HANSMAN D, BULLEN MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2: 264-265.
7. CASAL J. Antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 222-225.
8. APPLEBAUM PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-377.
9. FEIKIN DR, SCHUCHAT A, KOLCZAK M, BARRETT NL, HARRISON LH, LEFKOWITZ L et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in an era of antibiotic resistance. 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-229.
10. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Eleventh Informational Supplement. NCCLS January 2002; M100-S12 vol. 21 Nº 1.
11. FENOLL A, MARTÍN-BOURGON C, MUÑOZ R, VICIOSO D, CASAL J. Serotypes distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56-60.
12. BAQUERO F, GARCÍA-RODRIGUEZ MA, GARCÍA J, AGUILAR L and the spanish surveillance group for respiratory pathogens. Antimicrobial resistance of 1113 Streptococcus pneumoniae isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-359.
13. FENOLL A, JADO I, VICIOSO D, PEREZ A, CASAL J. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-3454.
14. NAVARRO C, EGIDO P, ASPÍROZ C, DURÁN E, GARCÍA C, RUBIO C et al. Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de Streptococcus pneumoniae. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 314-318.
15. Annual report EARSS 200. EARSS management team and national representatives of EARSS. Bilthoven (NL), March 2001.
16. LATORRE C, SIERRA M, LITE J. Estudio prospectivo de los aislamientos invasivos de Streptococcus pneumoniae aisladas en 16 hospitales de Cataluña durante 1996. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 286-291.
17. BAQUERO F, BAQUERO-ARTIGAS G, CANTÓN R, GARCÍA-REY C. Antibiotic consumption and resistance selection in Streptococcus pneumoniae. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50, S2: 27-37.
18. SCOTT JA, HALL AJ, DAGAN R, DIXON JM, EYKYN SJ, FENOLL A et al. Serogroup-specific epidemiology of Streptococcus pneumoniae: associations with age, sex and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 973-981.
19. KELLNER JD, MCGEER A, CETRON MS, LOW DE, BUTLER JC, MATLOW A et al. The use of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 279-286.
20. LEE NY, SONG JH, KIM S, PECK KR, AHN KM, LEE SI et al. Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children multinational surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1463-1469.
21. DOERN GV, BRUEGGEMANN AB, HUYNH H, WINGET E, RHOMBERG P. Antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States, 1997-98. *Emerging Infect Dis* 1999; 5: 757-765.
22. PALLARES R, GUDIOL F, LIÑARES J, ARIZA J, RUIF G, MURGUI L et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *New England J Med* 1987; 317: 18-22.

23. CABELLOS C, ARIZA J, BARREIRO B, TUBAU F, LIÑARES J, PALLARÉS R et al. Current usefulness of procaine penicillin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 265-268.
24. GARAU J, AGUILAR L, RODRIGUEZ-CREIXEMS M, DALRE R, PEREZ-TRALLERO E, RODRIGUEZ M et al. Influence of comorbidity and severity of the clinical outcome of bacteremic pneumococcal pneumonia treated with beta-lactam monotherapy. *J Chemother* 1999; 4: 266-272.
25. PEREZ-TRALLERO E, ALKORTA M, GIMENEZ MJ, VICENTE D, AGUILAR L. Prediction of in-vivo efficacy by in-vitro early bactericidal activity with oral beta-lactams, in a dose-ranging immunocompetent mouse sepsis model, using strains of *Streptococcus pneumoniae* with decreasing susceptibilities to penicillin. *J Chemother* 2001; 13: 118-125.
26. PEREZ-TRALLERO E, ALKORTA M, GARCÍA-ARENZANA JM, ITURZAETA A, GOMARIZ M. In-vitro, in-vivo and exvivo studies with oral beta-lactams against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 629-634.
27. MUSHER DM, BARLETT JG, V. DOERN G. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2538-2544.
28. DOWELL SF, BUTLER JC, GIEBINK GS, JACOBS MR, JERNIGAN D, MUSHER DM et al. Acute otitis media - management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group (DRSPTWG). *Ped Infect Disease Jour* 1999; 18: 1-9.
29. AGUILAR L, GIMENEZ MG, GARCÍA-REY C AND MARTÍN JE. New strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 93-100.
30. TINA TQ. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: impact on therapeutic options and clinical outcome. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 271-277.
31. KAPLAN SL, MASON EO. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 4: 628-644.