

## **PUBLICACION PARA LA PAGINA WEB DE SLIPE**

### **LAS INFECCIONES INVASIVAS POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: UNA PROBLEMÁTICA DEL SIGLO XXI**

**Autor: Dr. Raúl O. Ruvinsky – Infectólogo pediatra**

**Integrante del Grupo SIREVA de OPS**

**Coordinador clínico en Argentina del estudio de vigilancia de infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en niños**

*Streptococcus pneumoniae* (Spn), bacteria Gram +, está frecuentemente relacionada con infecciones de origen ambulatorio en la infancia. Causa el 30 a 40% de las otitis medias agudas y sinusitis, el 50% de las neumonías bacterianas, y en la actualidad es el principal agente etiológico de las bacteriemias y meningitis en lactantes y niños menores de 2 años, en ausencia de brotes epidémicos de infecciones meningocócicas, y en áreas con amplia cobertura con la vacuna conjugada para *Haemophilus influenzae* b., y es menos frecuente como causa de artritis y peritonitis primaria. Estos datos justifican el Interés que estas patologías mantiene entre los pediatras, expresado en los amplios espacios que ocupan estos problemas en los encuentros científicos y los recursos que se vuelcan a su mejor conocimiento por organismos como OMS y OPS. Además es un importante campo de desarrollo de la investigación para las compañías farmacéuticas productoras de vacunas y nuevos antibióticos. Si bien todas las enfermedades relacionadas con este germen son importantes, la neumonía es una de las principales patologías a discutir, por su elevada morbilidad, la mortalidad que produce y las dificultades técnicas que existen para identificar el agente etiológico en la infancia.

En el contexto de las enfermedades prevalentes de la infancia las infecciones respiratorias agudas (IRA), representan un importante problema de salud pública; en particular la neumonía bacteriana en niños < de 5 años que residen en países en desarrollo de América Latina, donde las tasas son elevadas, mayores de 300 a más de 1000/100.000 niños de dicho grupo etario. Las tasas de mortalidad aunque disminuyeron en los últimos 20 años, todavía se mantienen elevadas en países de Latino América, superando 3 a 10 veces las registradas en los países desarrollados del continente, como Canadá y Estados Unidos de Norte América. El predominio de Spn como causa de neumonía bacteriana se mantiene a través de los años. El programa IRA de OPS para el diagnóstico y tratamiento estandar de casos, actualmente parte del AIEPI (Atención Integrada de Enfermedades Prevalentes de la Infancia), dirigido por el Dr. Yehuda Benguigui, contribuyó al descenso de la mortalidad por IRA, pero no fue suficiente para resolver el problema. En 1999 se estimó que habían fallecido en países de América Latina 550.000 niños < de 5 años, de los cuales 72.000 fueron por IRA, la mayoría neumonía bacteriana y aproximadamente el 50% por Spn. En nuestros países no se dispone de información amplia y segura sobre mortalidad por neumonía por diversos motivos, entre ellos subregistros y muertes domiciliarias con otros diagnósticos.

Otro problema es la muy escasa información disponible en países de América Latina sobre la tasa de ataque de neumonía bacteriana, en particular neumocócica, sobre base poblacional, dato necesario para evaluar eficacia de vacunas específicas. La mayoría de los estudios de incidencia de neumonía se refieren solamente a niños internados en hospitales,

sesgando la información. En Chile se desarrolló un estudio de vigilancia de carga de neumonía por Spn en niños < de 36 meses de edad internados en hospitales, residentes en 2 áreas de Santiago, coordinado por los Dres. Marion Levin y Rossana Lagos (1). La tasa informada en la fase retrospectiva fue de  $90.6/10^5$  en lactantes del 1° año de vida y de  $18.5/10^5$  en el grupo de 12 a 23 meses. En la etapa prospectiva, en el primer grupo fue menor, de  $60.2/10^5$

En otro estudio más reciente también realizado en Santiago de Chile por el grupo de Rossana Lagos (2), se documentó etiología por Spn en el 1.2% de 1503 niños con fiebre atendidos ambulatoriamente, y en  $33.9/10^5$  niños internados, con una mortalidad de 9,5%. Estos datos expresan la importancia de incluir en este tipo de investigaciones casos de manejo ambulatorio, lo que incrementa sensiblemente las tasas. Considerando que la neumonía bacteriémica en la que se puede documentar la etiología es un mínimo porcentaje de los casos de neumonías bacterianas, menor del 10%, y que por la clínica no se puede diferenciar las neumonías bacterianas de las de causa viral por la clínica en un elevado número de casos, la OMS propuso recientemente protocolos genéricos donde coloca a la imagen obtenida en una Rx. de tórax digitalizada, evaluada por expertos, como un parámetro importante para mejorar la inclusión de casos. Esta táctica permitiría mejorar los criterios de inclusión de casos como neumonía probablemente bacteriana, en ausencia de documentación bacteriológica. Algunos autores, como McIntosh (3), opinan que cuando la Rx es evaluada por lectores ciegos, no se puede asegurar que un infiltrado fuera viral o bacteriano. En contraste otros, como Korppi de Finlandia (4), concluye coincidiendo con muchos radiólogos infantiles, que un infiltrado alveolar es un razonable indicador de infección bacteriana. La División de vacunas e inmunizaciones de la OPS, junto con el Centro para vacunas en desarrollo del Hospital de Niños R. del Río, Santiago, Chile, trabajaron en la elaboración de criterios basados en los internacionalmente aceptados, para estandarizar la interpretación de Rx de tórax aplicable al diagnóstico de neumonía a ser usado en estudios epidemiológicos (5). En particular en esta patología, donde la documentación bacteriológica por hemocultivo se logra en tan bajo porcentaje, como fue expresado, mejorando un poco con el cultivo del líquido pleural, como hemos comprobado en nuestros estudios de SIREVA. En Argentina, se han iniciado recientemente dos estudios de carga de enfermedad neumocócica invasiva, auspiciados por el Grupo SIREVA de OPS, aplicando un protocolo adaptado del propuesto por OMS, que contempla la identificación de todos los casos internados, la mayoría de los ambulatorios, la obtención de una foto digitalizada de la Rx de tórax en casos de neumonía, y los cultivos para identificación bacteriana. Uno, que estamos coordinando en las Ciudades de Concordia y Paraná, Provincia. de Entre Ríos (6), donde para el período Junio 2002-Mayo 2003, registramos una tasa de neumonía bacteriana probable o confirmada de  $340.4/10^5$  niños < de 5 años; en otro estudio similar también patrocinado por OPS en Pilar, Gran Bs. As. (Angela Gentile), la tasa anual fue de  $442/10^5$  (7). En la ciudad de Córdoba se encuentra en fase más avanzada un estudio con similar metodología coordinado por Miguel Tregnaghi (8). También en el contexto de SIREVA de OPS, se encuentra en finalización un estudio similar en las ciudades de Salto y Paysandú, República Oriental del Uruguay, (coordinadora María Hortal) (9), y en la ciudad de Goiana, Brasil, donde se informó una tasa de  $490/10^5$ . Un importante motivo de estos estudios es poder evaluar a posteriori la eficacia de nuevas vacunas antineumocócicas captando por lo menos el 90% de los casos anuales de neumonía y meningitis en una área con una población definida. Creemos que esta información es un complemento valioso a la vigilancia continuada que desde 1993 se

organizó desde SIREVA en 6 países latinoamericanos, actualmente extendida a todo el continente y Caribe, con más de 20 países participantes. Se determinaron los serotipos de Spn predominantes y su sensibilidad a los antimicrobianos, aislados de infecciones invasivas, detectadas particularmente en hospitales pediátricos o cabecera de región. El objetivo es evaluar la situación epidemiológica y sus cambios en el tiempo y en diferentes áreas geográficas. Sus beneficios prácticos son determinar los patrones de resistencia a los antimicrobianos, cuyas repercusiones clínicas deben ser determinadas, la representatividad que pueden tener en cada área las nuevas vacunas conjugadas en base a la inclusión de serotipos predominantes. También se realizan estudios genéticos (Electroforesis en campo pulsado), que permiten conocer los clones, su diseminación y sus variaciones en el tiempo.

La vigilancia epidemiológica de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*, se organizó en los primeros años con fuerte apoyo financiero y técnico del CIDA (Canadian Investigation Developing Agency), del Laboratorio de referencia de Estreptococos de la Universidad de Alberta, Edmonston (Dr. J. Talbot), y del centro de epidemiología del LCDC, de Ottawa (Dr. J. Spika), dependientes del Ministerio de Salud de Canadá. Debo rendir un sincero homenaje a la perseverancia y capacidad técnica y afectiva del Dr. José Luis Di Fabio, quien alentó permanentemente a los centros de esta red, integrada por los laboratorios nacionales de referencia de los países participantes: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay, lo que contribuyó a que el esfuerzo personal de estos grupos y el aporte de los pediatras de los hospitales, permitiera ampliar la red en el año 2001 a más de 21 países y proseguir la vigilancia a pesar de las inmensas dificultades técnicas y financieras que ello implica. Por primera vez históricamente, nuestros países cuentan con datos genuinos de los serotipos predominantes, su resistencia a los antibióticos y los genotipos y sus variaciones. Los primeros resultados parciales de todos los países en conjunto y por separado fueron publicados entre 1997 y 1998 (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16)

El problema de la incrementada resistencia de Spn a la penicilina y otros antibióticos, se manifestó en países europeos a fines de la década del 80 del siglo anterior, cuando se detectó la expansión epidémica de 2 clones: el 23 F, de origen español, con elevada resistencia a penicilina, mayor al 50%, en algunos países como España, Hungría, Rumania y Sud África; y el clon de origen español-francés, 9N-14, en el que el serotipo 14 registra resistencias a penicilina que superan el 60% de los aislamientos. Estos serotipos se expandieron al continente Americano, predominando el 23F en países del Norte, como Estados Unidos y México, menos en Colombia, mientras que el serotipo 14 se expandió más en el Cono Sur, en particular Argentina, Chile y Uruguay. Brasil presenta un mapa más heterogéneo. Los estudios de electroforesis en campo pulsado, desarrollados inicialmente en la Rockefeller University de New York, bajo la dirección del Dr. Alexander Thomas, permitieron conocer la constitución genética y diseminación clonal de estos neumococos, la identificación continuada de los serotipos, y sus variaciones en el tiempo. Se postula que la capacidad de transformación del *S. pneumoniae*, condicionó cambios en el ADN, en particular de sus PBP, incorporando material intercambiado con *Streptococcus immitis*, sometido a fuerte presión antibiótica. Por lo tanto el uso irracional en particular de betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de 3° generación, habría tenido un rol destacado en esta verdadera epidemia. Cuando iniciamos la vigilancia en Argentina y otros países, el porcentaje de resistencia era inferior al 15%, como informaron Baquero, Appelbaum y

otros, en un simposio durante el Congreso del ICAAC de Chicago, en 1991. Para 1995-97 ya la resistencia se había elevado en nuestro país a más del 30% y en México había superado el 50%, la mayoría de alto nivel (CIM  $\geq$  2  $\mu$ g/ml), mientras que era menor en Colombia y en Brasil, donde no superaba el 20 a 22%, la mayoría de nivel intermedio (CIM 0.12-1.0  $\mu$ g/ml). Publicaciones más recientes, en 2001, actualizaron la situación epidemiológica de los serotipos y su resistencia en los países participantes. (17) (18). Se informó sobre 4.105 aislamientos, reducida susceptibilidad a penicilina de 28.8%. De este grupo el 36.6% tuvo un CIM  $\geq$  a 2 mcg/ml, es decir resistencia alta. Los serotipos con mayor resistencia fueron el 14, que predominó en toda la región, y el 23F. Se detectó reducida susceptibilidad a cefalosporinas de 3er generación en el 12.1%. México tuvo la mayor proporción de resistencia, 51.6%, con resistencia a cefalosporinas de 3er generación del 22%. Brasil la menor, del 20.9%, la mayoría de nivel intermedio (CIM 0.12-1.00 mcg/ml). La resistencia de Spn aislados de neumonía tuvieron un porcentaje de disminuida susceptibilidad a penicilina significativamente mayor que los aislados de de LCR en casos de meningitis ( $p < 0.0001$ ). Se observó reducida susceptibilidad también a cotrimoxazol, cloranfenicol y eritromicina (45.6%, 11.5% y 6.9% respectivamente). No se observó resistencia a vancomicina. Los serotipos predominantes identificados fueron: 14, 6A/B, 5,1, 23F, 19F, 18C, 19A, 9V, 7F,3, 9N. Estos 13 serotipos representaron el 86.1% de los aislados y no se observaron importantes cambios en el período de 6 años de vigilancia. Es interesante comentar que los serotipos 14 y 23F tuvieron el 66% de la resistencia. La representación a nivel regional en las nuevas vacunas conjugadas: 7-V, 9-V y 11-V, fue: 58%, 76% y 81% respectivamente. Las diferencias entre los países se informan en la siguiente tabla.

TA BLA N 1

Representatividad de los serotipos de *S. pneumoniae* aislados en los países en las vacunas conjugadas, expresada en porcentajes

Países

Vacunas	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México	Uruguay
7-V	53.0	63.0	41.0	70.0	62.0	51.0
9-V	76.0	80.0	66.0	84.0	66.0	76.0
11-V	81.0	82.0	73.0	87.0	69.0	86.0

La cobertura para el conjugado 7-V fue muy inferior a la informada para Estados Unidos de N. América, aunque los niños menores de 2 años con neumonía tuvieron porcentajes superiores en Argentina, por ejemplo, mayores al 60%. Cuando se analizó la representatividad para los serotipos con disminuida sensibilidad a penicilina, fue elevada, como se consigna en la tabla siguiente

Representatividad de los serotipos de *S. pneumoniae* aislados en la región, con algún nivel de resistencia a la penicilina, en las vacunas conjugadas, expresada en porcentajes

Vacuna	R. total	R. Alta	R. Intermedia
7-V	87.8	93.3	84.3

9-V	89.0	93.8	86.1
11-V	89.5	94.3	68.8

Un problema a discutir es el impacto que la incrementada resistencia podría tener en la respuesta clínica a la penicilina. Como las cepas de Spn con mayor resistencia no sobrepasan en general los 4 µg/ml, y la penicilina alcanza concentraciones mayores a los 20 µg/ml, y lo que es más importante, en dosis altas mantendría concentraciones en el intervalo / dosis por encima del 50%, existen razones farmacológicas para sostener su utilización en neumonía aún en casos de resistencia intermedia o alta ( $\geq 0.12$  µg/ml). El mismo criterio es aplicable a ampicilina. Realizamos una investigación en Argentina y Uruguay, publicada en *Pediatrics* de Febrero de 1999 (19), donde se evaluó el impacto de esta creciente resistencia en la respuesta a la penicilina, en 274 casos de neumonía adquirida en la comunidad, incluidos en la base del estudio SIREVA, comprobando en este grupo de niños con neumonía severa con o sin derrame pleural, que no existieron diferencias evolutivas entre los que se aislaba Spn sensible o resistente a penicilina. Los datos fueron obtenidos por un único observador y se utilizó análisis multivariado con regresión logística. Esta información y otras como la de Tan en Pensilvania (20), Friedlander y Klugman en el Hospital Soweto de Sud-África (21) (22), debe ser tenidas en cuenta al considerar a la penicilina como esquema empírico inicial, evitando incremento de los costos y el riesgo de mayor selección de cepas resistentes con el uso de cefalosporinas, cuando no fuera necesario. La publicación de un grupo de expertos convocado por el CDC en el año 2000, coordinada por Helfingier, avala esta conducta (23). Este grupo propuso cambiar el punto de corte del CIM para penicilina en casos de neumonía al doble, considerando resistencia intermedia 2 mcg/ml y alta 4 o más µg/ml. Es indudable que el uso de otros antibióticos como cefalosporinas de 3er generación, Imipenem, Vancomicina, deben ser considerados cuando existe fracaso clínico demostrando inadecuada respuesta a la penicilina o ampicilina. Los esquemas apropiados son discutidos en publicaciones recientes, que merecen ser revisados por su objetividad y calidad de la información incluida (24) (25). Por el contrario para Otitis Media y para Meningitis, existe paralelismo entre resistencia y fracaso clínico, generando una seria dificultad para el tratamiento de casos, en especial si también existiera resistencia para ceftriaxona, lo que representa una situación de alto riesgo en meningitis. Se acepta que si más del 5% de los Spn aislados de LCR en un área fueran resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, debería incorporarse vancomicina al esquema empírico inicial de la meningitis bacteriana.

La inmunogenicidad de las nuevas vacunas específicas no ofrece dudas, fue comprobada en numerosos estudios realizados en diversos países desde el comienzo de la década del 90. El más importante por lo reciente y por la población incluida es el del grupo de Black y Shinefield, que evaluó eficacia y efectividad en el Norte de California de la vacuna 7-Valente, actualmente licenciada y disponible para niños desde los 2 meses de vida. Al completar el esquema primario, similar al recomendado para *Haemophilus influenzae* tipo b, todos los serotipos habían logrado un nivel de anticuerpos protector (26). En este estudio que incluyó 36.000 niños, se evaluó la eficacia para todos los casos de IRA, para los que tenían neumonía clínica y Rx. de tórax con infiltrado compatible con condensación (neumonía con intención de tratar), y para casos con documentación bacteriológica, donde se aisló Spn. Se demostró una elevada eficacia para neumonía con intención de tratar,

superior al 90% y mayor aún en el grupo con aislamiento de Spn. Respecto a su empleo y probables beneficios, existe evidencias que la protección que brindaría más valiosa, sería para el grupo de niños menores de 2 años con neumonía, como vimos en Argentina y para todos los países, la protección específica para infecciones invasivas por serotipos resistentes a los antibióticos.

A continuación se adjunta el trabajo de los resultados del período 1993-2000 que fueran publicados en Archivos de Pediatría, correspondientes al estudio desarrollado en Argentina (27)

#### Bibliografía

- 1) Levine MM, Lagos R, Levine OS, Heitmann I, Enriquez N, Pinto ME, Alvarez AM, Wu E, Mayorga C, Reyes A. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in infants and young children in Metropolitan Santiago, Chile, a newly industrializing country. *Ped. Infect. Dis. J.* 1998 17 (4): 287-93
- 2) Lagos R., Muñoz A, Valenzuela MT, Heitmann I., and Levin M "Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile" *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 1115-23
- 3) McIntosh K. "Current concepts in: Community Acquired Pneumonia in Children", *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (6): 429-37
- 4) Korppi MK, Kickara O, Heiskanen-Kosma T et al. "Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia" *Acta Paediatr.* 1993; 82: 360-3
- 5) Lagos R., di Fabio JL, Moenne K., Muñoz MA, Wasserman S., de Quadros C "The use of chest X-rays for surveillance of bacterial pneumonias in children in Latin America" *Rev. Panam. Salud Pública* 2003; 13 (5): 294-302
- 6) Ruvinsky R, Kupervaser J, Quiriconi M, y col. Cafure M, Genre Bert Kolln S, Bantar C, Fernandez R, Corathey C, Pace J, Regueira M, di Fabio JL y Grupo de Investigación de Carga de Enfermedad Neumocócica Invasiva (GICENI) "Vigilancia prospectiva de neumonías probablemente bacterianas (NPB) en niños < de 5 años basada en el diagnóstico clínico radiológico" Sesión Simposio-Poster, 33 Congr. Argent. De Ped, 1-4 de Octubre, 2003, pp 285, SP 992 (actas)
- 7) Gil C, Bislorus L, Fernandez MI, Terluk M, Levy R, Burcheri I, Fernandez S, Gentile F, General F, Vilches, Regueira M, Roca M, di Fabio JL, Gentile A y Grupo de Investigación de Carga de Enfermedad Neumocócica Invasiva (GICENI) "Vigilancia de las neumonías en menores de 5 años basadas en procedimientos estandarizados de diagnóstico clínico-radiológico: Resultados preliminares " Sesión Simposio-Poster, 33º Congr. Argent. de Pediatr. 1-4 de Octubre, 2003, pp 287, SP 999 (actas)
- 8) Tregnaghi M, Ceballos A, Usher J, Ruttiman R, Tregnaghi JP, Rodriguez M y Grupo de estudio de enfermedad neumocócica "Vigilancia epidemiológica poblacional de enfermedad neumocócica en niños menores de 2 años de edad en la ciudad de Córdoba. Sesión Simposio-Poster, 33 Congr. Argent. De Ped, 1-4 de Octubre, 2003, pp 176, P 999 (actas)
- 9) Hortal M, Iraola I, Matijasevich A, Estevan M, De Musio B y Grupo de Trabajo de Carga de Enfermedad neumocócica. "Vacuna conjugada antineumocócica: información para toma de decisiones" *Rev. de Salud Pública* 2002; N° 2, pág. 18-29
- 10) Kertesz DA, Di Fabio JL, de Cunto Brandileone MC, Catañeda E, Echañiz-Aviles G,

- Heitmann I, Homma A, Hortal M, Lovgren M, Ruvinsky RO, Talbot JA, Weekes J, Spika JS "Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study" Clin. Infect. Dis. 1998; 26 (6): 1355-61
- 11) Rossi A., Ruvinsky R., Regueira M., et al: "Distribution of Capsular Types and Penicillin-Resistance of Strains of *Streptococcus pneumoniae* Causing Systemic Infections in Argentinian Children under 5 Years of Age" Microbial Drug Resistance 1997; 3 (2): 135-40
  - 12) Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Microb Drug Resist 1997; 3: 141-6.
  - 13) Castañeda E, Leal AL, Castillo O, et al. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. Microb Drug Resist 1997; 3:147-52.
  - 14) Echániz-Aviles G, Velázquez-Meza M, Carnalla-Barajas M, et al. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in Mexico city. Microb Drug Resist 1997; 3:153-7.
  - 15) Hortal M, and the pneumococcus study group: Allgorta G, et al. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. Microb Drug Resist 1997; 3: 159-63.
  - 16) Di Fabio JL, Homma A, Quadros C. Pan American Health Organization epidemiological surveillance network for *Streptococcus pneumoniae*. Microb. Drug Resist 1997;3:131-3.
  - 17) Di Fabio JL, Castañeda E-, Brandileone M, Hortal M, Ruvinsky RO et al., and Strept. Pneumonia collaborative working group: "Resistance of *Streptococcus pneumoniae* and Invasive Infections in Latin-American countries" Pediatr. Infect. Dis. J. 2001; 20 (10): 959-67
  - 18) Hortal M, Lovgren M, de la Hoz F, Agudelo C, Brandileone M, Camou T, Casagrande S, Castañeda E, Corso A, Echañiz G, Haormazabal J, Pace J, Perez Giffoni G, Ruvinsky R, Di Fabio JL, PAHO.SIREVA.Vigía Group "Antibiotic resistance in *S. Pneumoniae* in six Latin-American countries" Microb. Drug Resist. 2001, 7(4): 391-401
  - 19) Deeks S., Palacio R., Ruvinsky R., Kertesz D., Hortal M., Rossi, Spika J., Di Fabio JL: "Risk Factors and Course of Illness Among Children With Invasive Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*" Pediatrics 1999; 103 (2): 409-13
  - 20) Tan Q., Mason EO. Kaplan SL. Systemic infections due to *Streptococcus penumoniae* relatively resistant to penicillin in a children's hospital: clinical management and outcome Pediatr.; 1992, 90:928-33
  - 21) Friedland IR and Klugman K. "Antibiotic Resistant pneumococci Disease in South African Children". Am J. Dis. Child.1992; 146: 920-23
  - 22) Friedland I.R.. "Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease " Pediatr. Infect. Dis J. 1995; 14 (10): 885-90 20.
  - 23) Hepfelfinger JD., Dowell SF. Jorgensen JH. et al. and The Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* "Therapeutic Working Group (DRSPTWG) 2000.

- Management of community-acquired pneumonia in the era of Pneumococcal resistance". Arch. Internat. Med . 2000; 160: 1399-1408
- 24) Bradley JS "Management of community.acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines" *Pediatr. Infect. Dis. J* 2002; 21(6): 592-8
- 25) Tan TQ, Mason EO, Wald E. et al. "Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*" *Pediatrics* 2002; 110 (1): 1-6
- 26) Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. "Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group" *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 19: 187-95
- 27) Ruvinsky RO, Regueira M, Gentile A, Corso A, Pace J, Bakir J, Di Fabio JL, Rossi A (+) "Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia" *Arch. Argent. De Pediatr.* 2002; 100(1): 31-43