

Enfermedad Invasiva Neumocócica (EISpN) en Pediatría: cinco años de vigilancia de la resistencia a β -lactámicos en Misiones, Argentina

Sandra L. Grenon, Gladis Z. Ayala, Lorena B. Leguizamón, Marcelo C. Salvi, Martha H. von Specht

Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in children: five years of surveillance of resistance to penicillin in Misiones, Argentina

ABSTRACT

This work presents the results of the surveillance (2004–2008) for b-lactam resistant *Streptococcus pneumoniae* (Spn) in children with IPD (1 month to 14 years old) admitted at the Paediatric Hospital “Dr. Fernando Barreyro”. One isolation for patient was considered. Minimal inhibitory concentration for penicillin (MICpen) and cefotaxime (MICctx) was performed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute 2009.

The number of cases diagnosed amounted 129, with peaks in Winter and Spring. By 2008 a significant decrease (6,5 cases/year, $r^2 = 0,85$) was observed. Fifty two percent were younger than 2 years old, 57,4 % being males. The isolates were from blood (79, 58,1 %), pleural (32, 23,9 %), cerebrospinal (13, 9,7 %), articular (4, 3,1 %) and others fluids (4, 3,1 %). Pneumonias were the most frequent (88 cases, 65 %, 34 of whom had empyema and 52 bacteraemia), followed by meningitis (23, 18 %), sepsis (9, 7 %) and others.

Ninety-five strains (73 %) had CIMpen $\leq 0,06$ mg/ml, 21 (16,3 %) between 0,12 – 1 mg/ml and 11 (8,5 %) of 2 mg/ml. The highest levels were detected in youngest children, no isolation had MICpen > 2 mg/ml or MICctx $> 0,5$ mg/ml. A decrease in levels of resistance to penicillin by 2008 was observed.

To maintain an active surveillance in the region is a clear need, so as to guide therapeutic policy and to control the spread of b-lactam resistant Spn.

KEY WORDS: *Streptococcus pneumoniae*, b-lactam resistance, surveillance.

RESUMEN

Este trabajo presenta los resultados de la vigilancia de *Streptococcus pneumoniae* (Spn) resistente a β -lactámicos en niños internados en el Hospital Pediátrico “Dr. Fernando Barreyro” entre enero de 2004 a diciembre de 2008. Fueron incluidos niños de 1 mes a 14 años con EISpN. Se consideró un aislamiento por paciente. Se realizó Concentración Inhibitoria Mínima a penicilina (CIMpen) y cefotaxima (CIMctx) de acuerdo al Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009. Fueron diagnosticados 129 casos, con picos en invierno y primavera. Se observó un descenso de 6,5 casos por año ($r^2 = 0,85$) hacia 2008. Cincuenta y dos por ciento eran menores de 2 años, 57,4 % eran varones. Los aislamientos fueron de sangre (79, 58,1 %), líquidos pleurales (32, 23,9 %), cefalorraquídeos (13, 9,7 %), articulares (4, 3,1 %) y otros (4, 3,1 %). Predominaron las Neumonías (88 casos, 65 %, 34 con empiema y 52 con bacteriemia), seguidos de meningitis (23, 18 %), sepsis (9, 7 %) y otros. Noventa y cinco aislamientos (73 %) presentaron CIMpen $\leq 0,06$ μ g/ml, 21 (16,3 %) entre 0,12–1 μ g/ml y 11 (8,5 %) de 2 μ g/ml, detectándose los mayores niveles entre los más pequeños. Ningún aislamiento tuvo CIM \geq 4 μ g/ml, ni CIMctx $> 0,5$ μ g/ml.

Se observó una disminución en los niveles de resistencia a penicilina hacia 2008.

Se evidencia la necesidad de mantener una vigilancia activa en la región para orientar conductas terapéuticas y controlar la diseminación de Spn resistente a β -lactámicos.

PALABRAS CLAVE: *Streptococcus pneumoniae*, resistencia a β -lactámicos, vigilancia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (Spn) constituye un serio problema de Salud Pública por las tasas elevadas de morbi-mortalidad, particularmente en países en desarrollo. [1, 2, 3, 4, 5].

Aunque afecta a personas de todas las edades, su mayor

incidencia se registra en niños menores de dos años y causa más de 1 millón de muertes en menores de 5 años en todo el mundo. Son frecuentes los casos de neumonía adquirida en la comunidad y es un importante agente etiológico de meningitis aguda en pediatría. [6, 7, 8, 9].

Se estima que más del 80 % de los niños con infecciones respiratorias agudas que fallecen tienen neumonía y

aproximadamente la mitad corresponden a *Streptococcus pneumoniae*. El mayor número de muertes se concentran en los países en desarrollo, donde las tasas son de 4 a 100 veces más elevadas que en países desarrollados, como Canadá o los Estados Unidos. [4, 10, 11, 12, 13] La colonización nasofaríngea precede tanto a la enfermedad no invasora como a la invasora. Generalmente, la infección se produce poco después de la colonización por un nuevo serotipo. El estado de portador constituye el único reservorio de la enfermedad, y contribuye a la selección de resistencias bacterianas cuando las cepas resistentes que colonizan la nasofaringe, son sometidas a tratamientos antibióticos (casi siempre injustificados) durante las infecciones de vías respiratorias altas de los niños. [14, 12, 13, 15].

Desde el advenimiento de la era antibiótica, Spn ha tenido un bajo nivel de resistencia a penicilina, siendo la terapéutica de elección por su inocuidad y bajo costo. [12].

En la década del 60 se iniciaron reportes internacionales acerca de la emergencia de cepas resistentes a penicilina, hecho que tuvo una amplia diseminación en las dos décadas siguientes [11, 16, 17].

Este dramático incremento de la resistencia antibiótica, se extendió a otras drogas, complicando el manejo de la infección neumocócica y diseminándose a todos los países del mundo, se convirtió en un problema grave de salud pública. [11].

El mecanismo de resistencia a los beta-lactámicos es cromosómico y se expresa con múltiples cambios en las proteínas de unión a penicilina (penicillin-binding proteins, PBP), permaneciendo como uno de los pocos patógenos a los que nunca se ha descrito producción de beta-lactamasas. [18, 19, 20, 21, 22].

Se acepta que la presión selectiva incrementada por el uso imprudente de antibióticos, particularmente entre los niños, ha afectado en forma preocupante a cefalosporinas de tercera generación. Modificar esta situación, sólo podría lograrse mediante la implementación de políticas de restricción del uso de antimicrobianos. [23, 11, 24, 25, 26, 27].

Si bien *Streptococcus pneumoniae* ha sido bastante sensible a otros antibióticos, en las últimas décadas se han reportado en forma progresiva cepas resistentes, incluso multiresistentes expresando diferencias regionales en la diseminación de las mismas. En nuestra provincia se reportó para el período 1998–2001 un 39 % de sensibilidad disminuida a penicilina (SDP), como también resistencia a cefotaxime (25 %), eritromicina (6,8 %), cloranfenicol (11 %) trimetoprima-sulfametoxazol (48 %) y tetraciclina (22 %), no detectándose resistencia a vancomicina, rifampicina ni ofloxacina. [28]

Ante los múltiples llamados lanzados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la importancia de promover y adoptar estrategias en la prevención y el control de las infecciones por este microorganismo [5, 9,

12, 11, 29] y con el objetivo de conocer los niveles de resistencia a betalactámicos en nuestra zona llevamos a cabo este trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción de la población y criterios de inclusión

Se presentan los resultados de la vigilancia de la resistencia a penicilina y cefotaxima desde enero de 2004 hasta diciembre de 2008.

Pacientes

Los criterios básicos de inclusión y exclusión fueron estandarizados para el grupo de estudio como niños de 1 mes a 14 años de edad con infección invasiva por *S. pneumoniae* (EISPN) internados en el hospital. Se ha considerado “enfermedad neumocócica invasiva” a todo aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo y otros lugares normalmente estériles de pacientes con la clínica correspondiente. [30, 28, 30].

Los casos se detectaron mediante la revisión diaria de los resultados de cultivos del laboratorio de Bacteriología, considerándose un aislamiento por paciente. Una vez identificado el paciente, se obtuvieron datos epidemiológicos y clínicos que se volcaron en una ficha confeccionada para tal fin. Se recabaron en cada caso datos de edad, sexo, y diagnóstico de egreso.

Se conformaron los siguientes grupos etarios: lactantes ($</ = 2$ años), pre escolares ($> 2-4$ años) y escolares (5-14 años). [28].

Aislamiento e Identificación de *S. pneumoniae*

Todos los neumococos fueron recuperados mediante aislamiento en agar sangre al 5 % (Base Britania, Argentina). Los microorganismos se caracterizaron por la morfología directa (coloración de Gram) y de las colonias, hemólisis alfa, reacción catalasa, susceptibilidad a Optoquina y solubilidad en sales biliares. La conservación de las cepas se realizó en hisopo seco a -20 °C. [28].

Sensibilidad a penicilina y cefotaxima

Se evaluó la resistencia a penicilina y cefotaxima mediante Concentración Inhibitoria Mínima (CIMpen, CIMctx respectivamente). El test fue llevado a cabo e interpretado en base a las recomendaciones de macro dilución en caldo Mueller Hinton (Britania, Argentina) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Los aislamientos

fueron clasificados en base a su resistencia e interpretados según CLSI 2009 (Tabla 1). [31, 32, 33].

Tabla 1. *Streptococcus pneumoniae*. Puntos de corte considerando infección meningea y no meningea según CLSI 2009.

	Sensible $\mu\text{g/ml}$	Intermedio $\mu\text{g/ml}$	Resistente $\mu\text{g/ml}$
Penicilina (infección no meningea)	≤ 2	4	≥ 8
Penicilina (infección meningea)	$\leq 0,06$	-	$\geq 0,1$
Cefotaxima/Ceftriaxona (infección no meningitis)	≤ 1	2	≥ 4
Cefotaxima/Ceftriaxona (meningitis)	$\leq 0,5$	1	≥ 2

Control de calidad

Se trabajó con la cepa *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 como microorganismo patrón. Los aislamientos fueron enviados al centro Nacional de Referencia INEI ANLIS Dr. Carlos Malbrán para confirmación de especies y de resistencia a penicilina y cefotaxima.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron ingresados y verificados mediante el programa Epi-Info 6.0. Los gráficos fueron construidos en el programa Excel 06 con el cual se realizó la evaluación de tendencias mediante análisis de correlación.

RESULTADOS

Número de aislamientos por año

Durante el período de estudio se diagnosticaron y documentaron en el laboratorio 129 casos de EISPn, con variaciones anuales que oscilaron entre 39 y 14 casos. La tasa para todo el período fue de 871/100000 egresos en el hospital.

Estos casos confirmados, se produjeron durante todos los meses del año con picos definidos entre ellos. La mayor recuperación se produjo en invierno y primavera para los años 2004/2005. En 2006 se observó un descenso significativo que persistió durante los años siguientes de 6,5 casos por año con un r^2 de 0,85 (Figura 2).

Pacientes, origen de los aislamientos y diagnóstico clínico

El 57,4 % de los niños era de sexo masculino, siendo de 1,34:1 la relación varón mujer. La edad media fue de 3 años y 8 meses y la mediana de 2 años (intervalo 1 mes a 14 años). El mayor porcentaje de casos correspondió a niños de 1 año o menores, 34 %, con una edad media de presentación de 6 meses (desviación estándar [DE]: 3; mediana: 7 meses). Al considerar a los menores de 2 años, este porcentaje ascendió al 52 % y a los menores de 5 años alcanzó el 70,5 %.

Además, los aislamientos se recuperaron de sangre (79 casos; 58,1 %), líquidos de punción pleural (32 casos; 23,9 %), líquidos cefalorraquídeos (13 casos; 9,7 %), líquidos articulares (4 casos; 3,1 %), y otras muestras (4 casos; 3,1 %).

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron las neumonías (88 casos, 65 %, 34 de ellos con empiema y 52 con bacteriemia), seguidas de meningitis (23 casos; 18 %), sepsis (9 casos; 7 %) y otros. Las neumonías predominaron en todos los grupos etarios (Tabla 2).

Tabla 2. *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas, Hospital de Pediatría de Misiones. Distribución de los principales diagnósticos entre grupos etarios. Período (2004-2008) (N=129).

Grupos etarios	Neumonía	Meningitis	Sepsis	Otros (*)
Lactantes (N= 66)	42	13	7	5
Preescolares (N= 25)	18	4	1	2
Escolares (N= 38)	28	6	2	2
Totales	88	23	10	9

Referencias: (*) Otros diagnósticos: peritonitis (2 lactantes), fiebre sin foco: 3 lactantes y artritis: 3 lactantes y 1 pre escolar.

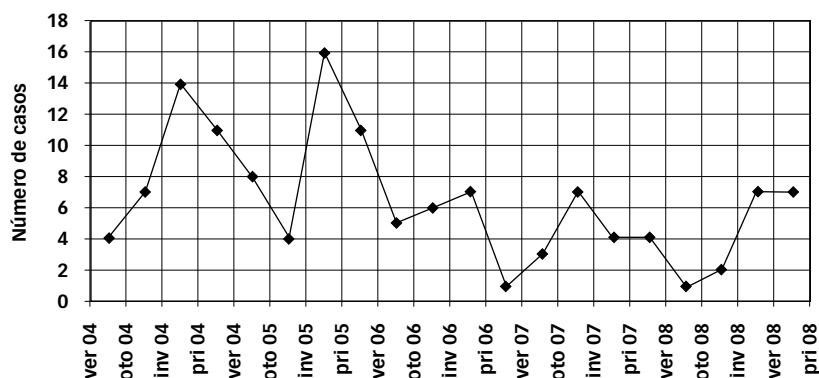


FIGURA 1: Distribución estacional de las infecciones invasivas neumocócicas en el Hospital de Pediatría de Misiones. Período 2004-2008, (N=129). Referencias: ver: verano, oto: otoño, inv: invierno, pri: primavera. 04: Año 2004.

Sensibilidad a penicilina y cefotaxima

Los neumococos sensibles predominaron en todo el período de estudio. De los 129 aislamientos, 95 (73 %) fueron sensibles a Penicilina, presentando CIMpen $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$, 21 (16,3 %) tuvieron CIMpen entre 0,12–1 $\mu\text{g/ml}$ y 11 (8,5 %) CIMpen = 2 $\mu\text{g/ml}$. Ningún aislamiento tuvo CIMpen mayor o igual a 4 $\mu\text{g/ml}$. Tres aislamientos no pudieron ser evaluados por pérdida de viabilidad al momento del ensayo.

Todos los aislamientos tuvieron CIMctx menores o iguales a 0,5 $\mu\text{g/ml}$, por lo que fueron interpretados como sensibles.

Durante los años de estudio se observó un descenso en el nivel de resistencia a penicilina hacia 2008 (Tabla 3).

Tabla 3. *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas, Hospital de Pediatría de Misiones. Distribución anual de la resistencia a penicilina. (N=126).

Año	CIM a penicilina				Totales
	$\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$	0,12-1 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 2 \mu\text{g/ml}$	$\geq 4 \mu\text{g/ml}$	
2004	28	3	5	0	36
2005	25	11	3	0	39
2006	16	5	1	0	19
2007	12	5	1	0	18
2008	13	1	0	0	14
Total	94	21	11	0	126

Los mayores niveles de resistencia se observaron entre los más pequeños, y en los aislamientos provenientes de meningitis (Tablas 4 y 5 respectivamente)

Tabla 4. *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas, Hospital de Pediatría de Misiones. Distribución resistencia a penicilina entre grupos etarios. (N=126).

Grupo etáreo	CIM a penicilina		
	$\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$	0,12-1 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 2 \mu\text{g/ml}$
Lactantes	39	15	11
Pre escolares	34	1	0
Escolares	21	5	0
Totales	94	21	11

Tabla 5. *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas, Hospital de Pediatría de Misiones. Distribución de la resistencia a penicilina entre los principales cuadros clínicos. Período (2004-2008). (N=126).

Diagnóstico	Concentración inhibitoria mínima		
	$\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$	0,1-1 $\mu\text{g/ml}$	$\geq 2 \mu\text{g/ml}$
Neumonía	65	10	11
Meningitis	16	6	-
Sepsis	8	2	-
Otros (*)	6	3	-

Referencias: (*) Otros: 4 casos de Artritis (CIMpen $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$), 2 casos de peritonitis (uno con CIMpen $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ y otro CIMpen = 1 $\mu\text{g/ml}$), 3 casos de Fiebre sin foco (1 con CIMpen $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ y 2 de 0,125 $\mu\text{g/ml}$).

DISCUSIÓN

El Hospital provincial de pediatría, “Dr. Fernando Barreyro” de la provincia de Misiones, es un hospital monoclinico de 105 camas, con un nivel de complejidad III. Atiende en promedio: 76.000 consultas ambulatorias y genera 4.500 egresos por año. Recibe derivaciones del

departamento capital y la red provincial siendo el único hospital pediátrico de la región y el de mayor complejidad. [34].

El laboratorio de bacteriología de este nosocomio, integrada desde 1994 el Programa de Vigilancia de Infecciones Invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de cinco años, que constituye el primer estudio colaborativo implementado a nivel nacional en la Argentina. Se aportaron datos que fueron presentados a eventos internacionales y publicados en diversas oportunidades. [13, 10, 6, 14].

Teniendo en cuenta las diferencias regionales señaladas por numerosos autores y ya citadas en una publicación anterior [28], encaramos este nuevo análisis de la realidad provincial.

La vigilancia en este período presentó un promedio de 26 casos de EISpn/año, inferior a los 34 casos por año detectado durante 1998–2001. [28].

Numerosos reportes internacionales, dan cuenta de la disminución del número de casos de EISpn, tras la introducción de la vacuna heptavalente en sus calendarios [35, 15, 24, 25, 20, 36]; sin embargo, esto no podría explicar dicho fenómeno en Misiones, ni en otras provincias del país [37] donde es casi nula la inmunización con vacunas conjugadas debido a sus altos costos. Una explicación que debería continuar siendo estudiada podría ser la implementación, por parte del Ministerio de Salud Provincial, del programa IRA (Infecciones Respiratorias Agudas) en el sistema de atención primaria de la salud, cuyo objetivo es educar al personal sanitario sobre la sospecha, diagnóstico y conducta de tratamiento de las infecciones respiratorias en niños menores de 6 años, implementada desde el año 2003 [40].

Como fuera descripto, la EISPn se declara a lo largo de todo el año, aunque muestra una estacionalidad con mayor frecuencia en los meses de invierno (Figura 1) [11, 38]. El hacinamiento en el hogar o en las escuelas y la polución ambiental que se dan en esos meses del año podrían contribuir a esa distribución.

El predominio masculino en este trabajo, es también reportado por otros investigadores [7, 13, 10, 11].

La enfermedad invasiva por este germen puede darse en cualquier edad, sin embargo, las mayores tasas de ataque se detectan entre los menores de 5 años. Se ha propuesto que la mayor susceptibilidad de los lactantes menores de 2 años a estas infecciones se debe a la inmadurez de su sistema inmune, que es incapaz de responder de forma efectiva a los antígenos polisacáridos. Esto, reportado por numerosos autores coincide con lo que hemos descripto, ya que los niños menores de 2 años fueron los más afectados por todas las formas clínicas constituyendo el grupo de mayor preocupación, dado que concentran las mayores tasas de letalidad por EISPn [10, 11].

A pesar de que la documentación bacteriológica por hemocultivos se logra en bajo porcentaje [10], estas muestras en nuestros estudios y otros similares, son las que más aportan a la recuperación de Spn [30, 39, 6, 28].

La localización pulmonar (neumonías) presentó el mayor porcentaje de casos en todos los grupos etarios (Tabla 2). En países en desarrollo, las IRA en especial neumonías, son causa reconocida de morbi-mortalidad, particularmente entre los menores de 5 años. [13].

Reportes nacionales e internacionales dan cuenta del aumento de cepas de *Spn* resistentes a penicilina y otros β -lactámicos [3, 5, 7, 8, 10, 11], hecho que no refleja la realidad local. La disminución en el porcentaje global y la distribución anual de los aislamientos con declinación de la resistencia hacia el año 2008 nunca antes fue observada en nuestro Hospital. [28].

La sensibilidad disminuida a Cefotaxima, que había aumentado en forma progresiva en todo el mundo a partir de los 90, incluso en nuestro nosocomio [28, 13, 11] no fue detectada en el presente.

Creemos que estos hallazgos podrían reflejar el impacto de programa de IRA provincial, en cuanto al uso racional de antibióticos en cuadros respiratorios pediátricos [40].

Los mayores niveles de CIMpen entre los más pequeños, también fueron confirmados por otros investigadores (Tabla 4). [23, 10, 12, 41].

Como expresan Lynn *et al* [42], el impacto clínico del aumento de la resistencia en neumococo es difícil de evaluar. Fallas terapéuticas fueron publicadas para meningitis, otitis media e infecciones respiratorias agudas baja causadas por cepas resistentes. Sin embargo, la relación entre nivel de resistencia y falla en la terapia empírica no han sido convincentemente establecidas [42, 43, 44].

De acuerdo a los nuevos valores de corte propuestos por CLSI 2009, los aislamientos provenientes de cuadros no meníngeos, anteriormente con diferentes grados de resistencia ante CIMpen $> 0.06 \mu\text{g/ml}$, se categorizan como sensibles a penicilina, lo que avala la elección de estos antibióticos como terapias empíricas iniciales en nuestro hospital. [13, 45, 42].

Entre las meningitis, sin embargo, resulta alarmante el aumento de la resistencia al aplicar los mismos, correspondiendo en este estudio a un 37.5 %. De modo similar, rangos considerablemente mayores son reportados en las evaluaciones de vigilancia de otros autores para esta patología. [42]. La concentración que alcanza la penicilina en el LCR es muy inferior a las concentraciones séricas, y los fracasos terapéuticos con penicilina se producen cuando la CIM es $\geq 0,125 \mu\text{g/ml}$, el uso de esta droga en estos cuadros no estaría avalado en nuestro nosocomio. [27].

A pesar de esto, cefotaxima y ceftriaxona, continúan siendo los tratamientos de elección para las meningitis adquiridas en la comunidad en las que se sospeche etiología neumococcica.

Los resultados de este estudio indican la necesidad de mantener una vigilancia activa de los patrones de susceptibilidad locales, que permitan orientar conductas terapéuticas, el uso prudente de antibióticos y el control de la diseminación de *Spn* resistente a β -lactámicos.

CONCLUSIONES

El nivel de resistencia a penicilina disminuyó en forma progresiva y significativa hacia 2008.

Los nuevos valores de corte propuestos por CLSI categorizan como sensibles a penicilina a la totalidad de aislamientos provenientes de neumonías y otros cuadros no meníngeos, siendo esta la droga de elección, cuyo nivel de resistencia en cuadros de meningitis, sin embargo, resulta alarmante. Para estos, las cefalosporinas de tercera generación constituyen el tratamiento antibiótico adecuado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la valiosa revisión de la Profesora Dra. Clotilde Ubeda (Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara", Mar del Plata, Argentina) en los conceptos estadísticos, el apoyo recibido del equipo técnico del laboratorio de bacteriología del Hospital "Dr. Fernando Barreyro": Ramón B. Castillo, Gustavo Maciel, Delia I. Villalba y Yolanda B. Alcaráz en el trabajo de mesada y administrativo y a los Médicos que han contribuido a completar las fichas de datos: Paulina Tagliaferri y Oscar López.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALONSO DE VELASCO E, VERHOEF J., SNIPPE H. *Streptococcus pneumoniae: Factors, Pathogenesis and Vaccines*. Microbiol. Rev. 59: p. 591–603. 1995.
2. APPELBAUM P. C. *Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview*. Clin. Infect. Dis. 15 (1): p. 77–83. 1992.
3. BATUWANTHUDAWA R., KARUNARATHNE K., DASSANAYAKE M., DE SILVA S., LALITHA M. K., THOMAS, K., STEINHOFF M., ABEYSINGHE N. *Surveillance of invasive pneumococcal disease in Colombo, Sri Lanka*. Clin. Infect. Dis. 1; 48 Suppl. 2: 136–40. 2009.
4. BENGUIGUI, Y. *Current health conditions and perspectives on the millennium developments goals related to childhood mortality in the Region of the Americas*. Technical Advisory Group (TAG), 3th meeting, PAHO, Texas Children Hospital, 18–19, p. 15–23. 2004.
5. Boletín Epidemiológico Nacional, Ministerio de Salud y Medio Ambiente. Enfermedades de transmisión respiratoria 12: p. 11. 2005.
6. DEEKS S. L., PALACIOS R., RUVISKY R., KERTESZ D.A., HORTAL M., ROSSI A. *ET AL Risk Factors and Course of Illness among children with invasive penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. Pediatrics. 103: p. 409–13. 1999.
7. DI FABIO J. L., CASTAÑEDA E., SAGUDELO C. *ET AL Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America*, SIREVA-VIGIA Group, 1993 to 1999 Pediatr. Infect. Dis. J. 20: p. 959–67. 2001.

8. **ESPIN M.I., SANDOVAL A., RUIZ J. ET AL** *Invasive pneumococcal disease in children in the region of Murcia (Spain)*. *Gacet Sanit* 16(5): p. 385–391. 2002.
9. Boletín Epidemiológico de la OPS: Infecciones respiratorias agudas en las Américas, 16(4): p. 1–5. 1995.
10. **RUVINSKY R., REGUEIRA M., GENTILE A., CORSO A., PACE J., BAKIR J., ET AL** *Infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae en niños menores de 5 años en Argentina: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia*. *Arch Argent Pediatr* 100 (1): p. 31–43. 2002.
11. **RUVINSKY R.O.** *Las infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae: una problemática del siglo XXI*. En: www.slipe.org/Documentos/RUVINSKY_SlipeSpn.doc.
12. **RUVINSKY R.** *Streptococcus pneumoniae. Un antiguo patógeno generando la emergencia de nuevos problemas epidemiológicos en el campo pediátrico*. *Arch. Argent. Pediatr.* 99: p. 101–4. 2001.
13. **RUVINSKY R.** *Epidemiología de las infecciones invasoras por Streptococcus pneumoniae en la Argentina: Un sistema de vigilancia, 1993–2004*. *Rev. Hospital Niños Bs. As.* Vol. 47 N° 214 (SIREVA). 2005.
14. **BOGAERT D., DE GROOT R., HERMANS P.W.M.** *Streptococcus pneumoniae colonization: the key of pneumococcal disease*. *Lancet Infect. Dis.* 4: p. 144–154. 2004.
15. **RUIZ SOPEÑA C., ALLÚE TANGO M.** *Enfermedad Invasora por Streptococcus pneumoniae*. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Boletín Epidemiológico de Sevilla, España. 2007.
16. **LIÑARES J., TUBAU F., DOMÍNGUEZ M.A.** *Antibiotic Resistance in Streptococcus pneumoniae in Spain: An overview of the 1990s*. En: *Streptococcus pneumoniae: Molecular Biology & Mechanisms of Disease*, Ed. Tomasz A., Liebert M.A. Inc., New York: p. 399–407. 2000.
17. **REINERT R.R.** *The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 15 Suppl. 3: p. 7–11.
18. **RUOFF K.L., WHILEY R.A., BEIGHTON D.** *Streptococcus*. En: Murray, R.R., Baron, E.J., Tenover, F.C., Tenover, F.C., Tenover, R.H. *Manual of Clinical Microbiology*. 7ª. Ed. Washington, D.C.: ASM Press: p. 283–296. 1999.
19. **MUSHER D.M.** *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandel G L., Douglas, G., Bennett, J. *Agentes Etiológicos de Enfermedades Infecciosas*. 6ª Ed, Parte III, Ed. Méd. Panamericana, Cap. 197: p. 2392–2411. 2006.
20. **SMAOUI H., AMRI J., HAJJI N., KECHRID A.** *Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolates in children in Tunis*. *Arch. Pediatr.* 16(3): p. 220–6.
21. **TYRRELL G.J., LOVGREN M., CHUI N., MINION J., GARG S., KELLNER J.D., MARRIE T. J.** *Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive Streptococcus pneumoniae pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006*. *Vaccine*; 27(27): p. 3553–60.
22. **KAPLAN S.H., MASON E. (JR.)** *Management of Infections due to antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 11: p. 628–644. 1998.
23. **SAHA S.K., NAHEED A., EL ARIFEEEN S., ISLAM M., AL EMRAN H., AMIN R., FATIMA K., BROOKS W.A., BREIMAN R.F., SACK D.A., LUBY S.P., AND PNEUMOCOCCAL STUDY GROUP.** *Surveillance for invasive Streptococcus pneumoniae disease among hospitalized children in Bangladesh: antimicrobial susceptibility and serotype distribution*. *Clin. Infect. Dis.* 1;48 Suppl. 2: p. 75–81.
24. **SHAH A. S., KNOLL M.D., SHARMA P.R., MOISI J.C., KULKARNI P., LALITHA M.K., STEINHOFF, M., THOMAS K.** *Invasive pneumococcal disease in Kanti Children's Hospital, Nepal, as observed by the South Asian Pneumococcal Alliance network*. *Clin. Infect. Dis.* 1;48 Suppl. 2: p. 123–8. 2009.
25. **SIIRA L., RANTALA M., JALAVA J., HAKANEN A.J., HUOVINEN P., KAJALAINEN T., LYYTIKÄINEN O., VIROLAINEN A.** *Temporal trends of antimicrobial resistance and clonality of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Finland, 2002 to 2006*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53(5): p. 2066–73.
26. **VALENZUELA M. T., DE QUADROS C.** *Antibiotic resistance in Latin America: A cause for alarm*. *Vaccine*. 2009. disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540634>.
27. **HEFFELFINGER J., DOWELL S. F., JORGENSEN J. H., KLUGMAN K. P., MABRY L. R., MUSHER D. M. AND DRUG-RESISTANT STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE THERAPEUTIC WORKING GROUP.** *Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance*. *Arch. Intern. Med.* 60 p.:1399–1408. 2002.
28. **GRENON S., VON SPECHT M., CORSO A., PACE J., REGUEIRA M.** *Distribución de serotipos y perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de Streptococcus pneumoniae aisladas en niños en Misiones, Argentina*. *Revista española de Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23(1): p. 10–14. 2005.
29. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* ;49 (RR-9): p. 1–35. 2000.
30. **FENOLL A., GRANIZO J.J., AGUILAR L., GIMÉNEZ M. J., ARAGONESSES FENOLL L., HANQUET G., CASAL J., TARRAGÓ D.** *Temporal trends of invasive Streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007*. *J Clin Microbiol.* 47(4): p. 1012–20. 2009.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Fifteenth Informational Supplement. M7–A6 Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: Approved Standard*. 6th ed. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2005.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement. M7–A7 Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: Approved standard*. 7th ed. Wayne, PA. CLSI; 2006.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing:*

Nineteenth Informational Supplement. M7–A7 Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: Approved standard. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; Approved Standard. 9th ed. M7–A8. Wayne, PA. CLSI; 2009.

34. Registros y bases de datos del servicio de Estadísticas del Hospital Público Provincial de Pediatría de Autogestión “Dr. Fernando Barreyro”.

35. KAPLAN S., MASON E. JR, WALD E., SCHUTZE G., BRADLEY J., TAN T ET AL. *Decrease of invasive pneumococcal Infections in children among 8 children’s hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.* Pediatrics 113: p. 617–8. 2004.

36. WHITNEY C. G., FARLEY M. M., HADLER J., HARRISON L.H., BENNETT N.M., LYNFIELD R. ET AL. *Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.* N. Engl. J. Med.; 348: p. 1737–1746. 2003.

37. TREGNAGHI M., CEBALLOS A., RUTTIMANN R. ET AL. *Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación.* Arch. Argent. Pediatr. 104 (1): p. 3–9. 2006.

38. BAKIR J., GENTILE A., HOLTMANN A., PROCOPIO A., VÁZQUEZ M. *Perfil epidemiológico de las infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae.* Arch. Pediatr., Urug. 74 (1): p. 43–50. 2003.

39. CULASSO C., CARVAJAL L., PAOLUCCI R., CEBALLOS A., PAREDES M. *Streptococcus pneumoniae, evolución de la resistencia a los antimicrobianos en un hospital de niños de Córdoba, Argentina.* Revista argentina de Microbiología. 33: p. 149-54. 2001.

40. Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Misiones. <http://www.misiones.gov.ar/salud/index.php>.

41. BALAJI V., THOMAS K., JOSHI H.H., BEALL B. *Increasing invasive disease due to penicillin resistant S. pneumoniae in India.* Indian J. Med. Sci. 62(12): p. 492–5. 2008.

42. LYNCH J.P. 3R., ZHANEL G.G. *Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter?* Semin. Respir. Crit. Care Med. 30(2): p. 210–38. 2009.

43. BISHAI W. *The in vivo-in vitro paradox in pneumococcal respiratory tract infections.* J. Antimicrobial Chemother. 49: p. 433-436. 2002.

44. FRIEDLAND I.R. *Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin susceptible pneumococcal disease.* Pediatr. infec. Dis. J. 14: p. 885-890. 1995.

45. IMÖHL M., REINERT R.R., VAN DER LINDEN M. *New penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992–2008).* Int. J. Antimicrob. Agents. May 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19419844. 2009.

Recibido: 22/07/09.

Aprobado: 26/09/09

- Sandra Liliana Grenon^{1,2}.
Bioquímica, Especialista en Microbiología Clínica (Universidad Nacional de Misiones), Profesora Adjunta Cátedra de Inmunología (carrera Bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales, UNAM). Investigadora Categoría II (Programa Nacional de Incentivos). Bacterióloga del centro de referencia: Hospital de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro” de Posadas, Misiones.
 - Gladis Zunilda Ayala².
Bioquímica (Universidad Nacional de Misiones). Becaria del Centro de desarrollo e Innovación Tecnológica (CEDIT).
 - Lorena Leguizamón¹.
Bioquímica (Universidad Nacional de Misiones), Bacterióloga del centro de referencia: Hospital de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro” de Posadas, Misiones.
 - Marcelo Salvi^{1,2}.
Bioquímico, Especialista en Microbiología Clínica (Universidad Nacional de Misiones), Jefe de Trabajos Prácticos Cátedras de Inmunología y Microbiología (Carrera de Bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, UNAM). Jefe del laboratorio de Bacteriología del centro de referencia: Hospital de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro” de Posadas, Misiones.
 - Martha Helena von Specht^{1,2}.
Bioquímica, Especialista en Microbiología Clínica (Universidad Nacional de Misiones), Jefe de Trabajos Prácticos Cátedras de Práctica Hospitalaria (carrera de Bioquímica) y Microbiología (carrera de Farmacia) de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, UNAM). Investigadora Categoría III (Programa Nacional de Incentivos). Bacterióloga del centro de referencia: Hospital de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro” de Posadas, Misiones.
1. Laboratorio de Bacteriología, Hospital público Provincial de Pediatría de Autogestión “Dr. Fernando Barreyro”.
 2. Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones.