

Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*: Análisis de 7 años

I. Pocheville Gurutzeta, J.L. Hernández Almaraz, C. Gutiérrez Villamayor, P. Villas Soria, C. Garea Ibáñez, B. Ullibarrí Francia

Resumen. *Objetivo:* Estudiar la epidemiología de las infecciones invasivas por neumococo en la población infantil de nuestro hospital.

Métodos. Se revisaron las historias clínicas de todos los niños con aislamiento de neumococo en el hemocultivo y/o el LCR. La serotipia y la CMI fueron realizadas en el C.N.M.V.S. (Majadahonda)

Resultados. Se aislaron 71 neumococos en 70 pacientes. En el período estudiado, la incidencia anual aumentó desde el 0,14% hasta el 0,40%. Los diagnósticos fueron: bacteriemia primaria (45%), neumonía (29,6%), meningitis (12,7%), celulitis (5,6%), mastoiditis (5,6%) y endocarditis (1,4%). El 72% de los niños eran menores de 3 años. Tenían factores de riesgo (inmunosupresión y/u hospitalización) el 26,8%. La sensibilidad global fue: penicilina (CMI \leq 0,06 μ g/ml) 45,7%; cefotaxima (CMI \leq 0,5 μ g/ml) 82,8%; eritromicina (CMI \leq 0,5 μ g/ml) 70%. Los neumococos aislados en niños con factores de riesgo eran más resistentes a la penicilina de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Los neumococos se distribuyeron en 13 serotipos diferentes, los más frecuentes fueron: 6 (23%), 19 (17%), 14 (14%) y 23 (12%). Los serotipos resistentes a penicilina más frecuentes fueron (N° resistentes/N° total): 6 (15/15), 9 (4/4), 14 (8/9) y 23 (6/8).

Conclusiones. En nuestro hospital *S. pneumoniae* es una causa frecuente de infecciones invasivas. Se observa una alta prevalencia del serotipo 6 (resistente a penicilina) a diferencia de los adultos donde predomina el serotipo 3 (penicilín-sensible). Se observa un elevado predominio de cepas resistentes en niños con factores de riesgo probablemente relacionado con el mayor consumo de antibióticos.

An Esp Pediatr 1997;47:151-155.

Palabras clave: Infección invasiva; Niños; *S. pneumoniae*.

INVASIVE DISEASE DUE TO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*: A 7 YEAR STUDY

Abstract: *Objective:* The purpose of this study was to study the epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in our hospital.

Patients and methods: The records of all children attending our hospital from whom *Streptococcus pneumoniae* was isolated from the blood or CSF were reviewed. Serotyping and MIC were performed at C.N.M.V.S. (Majadahonda).

Results: Seventy-one pneumococci were isolated in 70 patients. The annual incidence increased from 0.14% to 0.40%. The clinical entities were: bacteremia without focus (45%), pneumonia (29.6%), meningitis (12.7%), cellulitis (5.6%), mastoiditis (5.6%) and endocarditis (1.4%). The age of 72% of the patients was less than 3 years. In 26.8% of the cases, the patient had an underlying disease and/or was previously

hospitalized. The antibiotic susceptibility pattern was: penicillin (MIC \leq 0.06 μ g/ml) 45.7%, cefotaxime (MIC \leq 0.5 μ g/ml) 82.8% and erythromycin (MIC \leq 0.5 μ g/ml) 70%. Penicillin resistance of the isolated pneumococci was more often present in the group with risk factors than in those without such risk factors ($p < 0.05$). There were 13 different serotypes, the most prevalent were 6 (23%), 19 (17%), 14 (14%) and 23 (12%) and the most frequently penicillin-resistant (Resistant N°/Total N°) were: 6 (15/15), 9 (4/4), 14 (8/9) and 23 (6/8).

Conclusions: *Streptococcus pneumoniae* is a common cause of invasive infections in children in our hospital. There was a high prevalence of serotype 6 (penicillin-resistant) as compared to in adults where serotype 3 (penicillin-susceptible) is the most prevalent. A higher rate of antibiotic resistant strains associated with risk factors (underlying disease or nosocomial acquisition), probably related to prior antibiotic use, was observed.

Key words: Children. Invasive disease. *S. pneumoniae*.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es la bacteria más frecuentemente responsable de neumonía, bacteriemia y otitis media en niños y la tercera causa de meningitis. El número de infecciones causadas por cepas de *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina ha ido aumentando rápidamente en todo el mundo. Los porcentajes de cepas penicilín-resistentes oscilan entre 22-44% de todos los aislamientos, incluidas las obtenidas de líquido cefalorraquídeo⁽¹⁾, lo que indica que este fenómeno sigue siendo un problema que se está incrementando en todo el mundo. España presenta una de las más altas cifras de resistencia, que alcanzaron la tasa más elevada en 1990 y posteriormente se ha estabilizado⁽²⁾.

Puesto que actualmente existen vacunas eficaces frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, otra causa de infecciones invasivas en niños, la importancia relativa de *S. pneumoniae* como responsable de infecciones sistémicas aumentará con seguridad en los próximos años. Es posible que en un futuro próximo se disponga de una vacuna polivalente conjugada contra *S. pneumoniae* por lo que es importante conocer los datos de incidencia, distribución por edad, problemas que dan lugar a hospitalización y tasas de mortalidad en relación a este germen. Además, es muy probable que un número limitado de serotipos de neumococo estén incluidos en la vacuna polivalente conjugada; por lo tanto, el conocimiento de los principales serotipos responsables de las infecciones es fundamental.

Por otra parte, también es importante conocer el patrón de

Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).

Correspondencia: I. Pocheville Gurutzeta. Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo (Vizcaya).

Recibido: Julio 1996

Aceptado: Marzo 1996

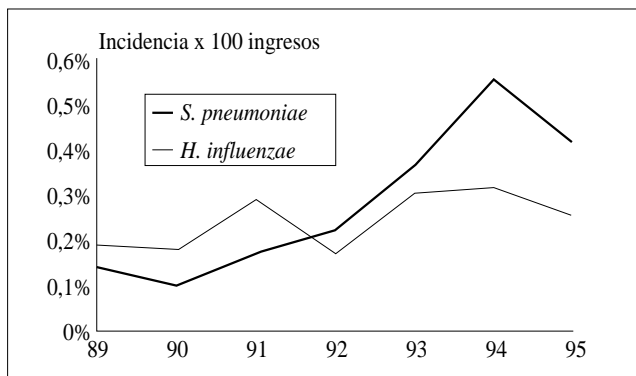


Figura 1. Incidencia anual en el H. de Cruces de las infecciones invasivas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

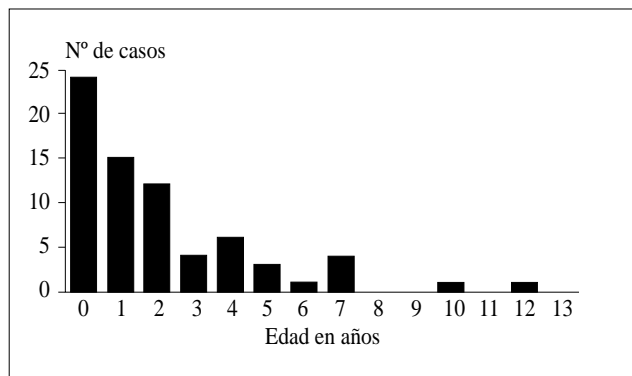


Figura 2. Distribución por edades de las infecciones invasivas por *S. pneumoniae*.

resistencia antibiótica con objeto de planear la elección terapéutica óptima encaminada a tratar las infecciones causadas por neumococos penicilín-resistentes. En la actualidad, estas infecciones no están sujetas a declaración obligatoria por lo que se desconoce el impacto exacto de las infecciones sistémicas por neumococo en nuestro país.

Presentamos aquí un análisis de datos recogidos retrospectivamente, de enfermedades invasivas por neumococo en niños que acudieron a nuestro hospital en un período de 7 años.

Material y métodos

Se revisaron las historias de todos los niños que acudieron a nuestro hospital desde el 1-1-89 al 31-12-95, en los que se aisló *S. pneumoniae* en sangre o líquido cefalorraquídeo. El aislamiento del germen de mucosas o de oído medio no fue aceptado como base diagnóstica de enfermedad invasiva. Las infecciones invasivas se agruparon posteriormente según su localización. Fueron definidas como infecciones focales, meningitis, celulitis, neumonía, mastoiditis y endocarditis, mientras que las de los pacientes en los que no se pudo detectar un foco de infección, fueron clasificadas como bacteriemias primarias.

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, enfermedad subyacente, adquisición hospitalaria o comunitaria y tratamiento antibiótico empírico. La incidencia de infecciones invasivas por *S. pneumoniae* se calculó obteniendo el número anual de los ingresos del hospital.

Métodos bacteriológicos

S. pneumoniae se identificó según procedimientos estándar. Los aislamientos se enviaron al laboratorio de referencia de Majadahonda para serotipado y realización de CMI. En todos los aislados se realizaron pruebas de susceptibilidad a penicilina con un disco de 1 µg de oxacilina por el método de difusión de Kirby Bauer. Las cepas que mostraban una zona de inhibición mayor o igual a 20 mm se consideraron susceptibles y las que tenían un halo de inhibición menor de 20 mm se consideraron posiblemente resistentes a penicilina y se les practicó la CMI por el método de microdilución en caldo. Se definió como re-

sistencia moderada a penicilina una CMI entre 0,1-1 µg/ml y resistencia alta a penicilina una CMI superior o igual a 2 µg/ml. La susceptibilidad de los neumococos a cefotaxima se definió como CMI inferior o igual a 0,5 µg/ml, la resistencia intermedia 1,0 µg/ml y resistencia alta una CMI superior o igual a 2 µg/ml. La resistencia a eritromicina se definió como una CMI superior o igual a 1 µg/ml y la susceptibilidad a vancomicina como una CMI inferior o igual a 1 µg/ml.

Resultados

Un total de 71 infecciones invasivas causadas por *S. pneumoniae*, correspondientes a 70 pacientes, fueron diagnosticadas en nuestro hospital. La proporción niño/niña fue de 1,2. La incidencia anual se muestra en la figura 1. La distribución por edad se presenta en la figura 2, siendo de destacar que el 72% eran menores de 3 años. Hubo un caso en el período neonatal. Diez de los 70 pacientes (14,3%) presentaban una enfermedad subyacente que les predisponía a la infección: 4 tenían leucemia linfoblástica aguda u otras enfermedades malignas y 6 eran niños infectados con VIH, uno de ellos presentó dos episodios de enfermedad invasiva por neumococo. Once casos fueron infecciones hospitalarias (3 de ellos padecían, además, una enfermedad subyacente). En total presentaron factores de riesgo (inmunosupresión y/u hospitalización) 18 pacientes (25,7%), que sumaron 19 episodios de bacteriemia (26,8%). La tasa de mortalidad fue 1,4%.

Presentaron meningitis 9 pacientes (12,7%), y otras infecciones focales tales como celulitis, mastoiditis y endocarditis ocurrieron en 9 pacientes (12,7%). La mayoría de los pacientes tenían bacteriemia primaria 32 (45,1%) o neumonía 21 (29,6%) (Tabla I).

Existía diferencia en la edad de presentación de las diversas formas clínicas. Meningitis y bacteriemia tendían a presentarse en los más pequeños y la neumonía fue más frecuente en niños mayores de 2 años ($p < 0,05$). El número de casos de bacteriemia primaria fue mayor en el grupo de niños de edad inferior a 2 años aunque no resultó estadísticamente significativo.

Se observó una marcada variación anual en el número total

Tabla I Infecciones invasivas por *S. pneumoniae*

	Nº de casos	%
Bacteriemia primaria	32	45,1
Neumonía	21	29,6
Meningitis	9	12,7
Celulitis	4	5,6
Mastoiditis	4	5,6
Endocarditis	1	1,4

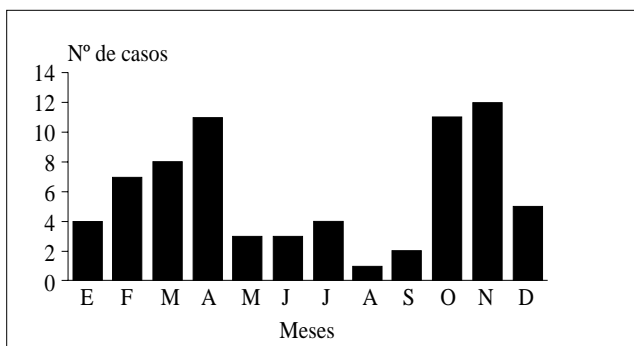


Figura 3. Distribución estacional de las infecciones invasivas por *S. pneumoniae*.

de casos de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* (Fig. 1). Sin embargo, durante cada año existía una variación estacional bimodal similar, con picos de incidencias máximas en primavera y otoño (Fig. 3).

Un total de 65 (91,5%) de las 71 cepas se pudieron enviar para investigación del serotipo. Los neumococos se distribuyeron en 13 serotipos diferentes; sin embargo, el 66% de las cepas aisladas pertenecían a 4 serotipos. Los tipos más prevalentes fueron : 6 (15 casos), 19 (11 casos), 14 (9 casos), y 23 (8 casos) (Figs. 4 y 5).

Las tasas de resistencia antibiótica se muestran en la tabla II. Hubo 45,7% de cepas con resistencia intermedia a penicilina y 8,6% con resistencia alta. El 17,2% de las cepas tenían resistencia intermedia a cefotaxima y 30% eran resistentes a eritromicina. La resistencia global interanual a la penicilina osciló entre 33,3% en 1989 y 66,7% en 1992. Cuando el grupo con factores de riesgo (inmunodeprimidos e infecciones hospitalarias) se comparó con el grupo sin factores de riesgo, había 79% de cepas penicilín-resistentes en el primer grupo y 45% en el segundo ($p < 0,05$). No se observó diferencia estadísticamente significativa en las resistencias a los antibióticos con relación a la edad, aunque los niños menores de 2 años tendían a presentar mayor resistencia (35,5%) a la eritromicina que los niños mayores de dos años (15%).

Los serotipos resistentes a penicilina fueron: 6, 9, 14, 23 y 19, por orden de frecuencia de resistencia. Los serotipos resistentes a eritromicina fueron: 6, 14, 19 y 23. Las 4 cepas del se-

Tabla II Resistencias de *S. pneumoniae*

	Sensible	Intermedio	Resistente
Penicilina	45,7%	45,7%	8,6%
Cefotaxima	82,8%	17,2%	-
Eritromicina	70%	-	30%

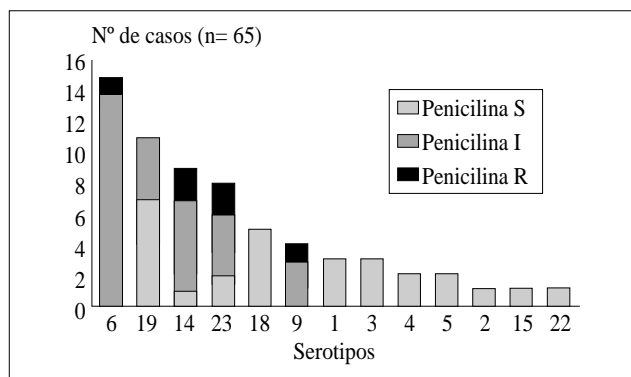


Figura 4. Serotipos de *S. pneumoniae* y resistencia a penicilina.

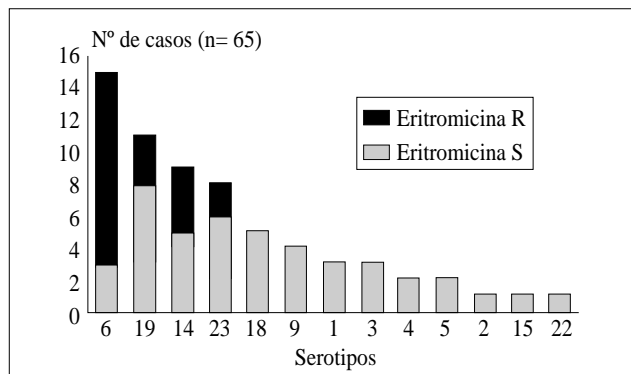


Figura 5. Serotipo de *S. pneumoniae* y resistencia a eritromicina.

rotipo 9 fueron resistentes a penicilina y sensibles a eritromicina (Figs. 4 y 5).

Los pacientes habían recibido diferentes pautas antibióticas: ceftriaxona (33,8%), amoxicilina-clavulánico (16,9%), amoxicilina (8,5%), cefaclor (6,8%), eritromicina (6,6%), midekamicina (4,3%), ceftazidima asociada a vancimicina (5,7%) y otras combinaciones antibióticas (7,6%). No habían recibido antibióticos el 9,8%.

Discusión

Desde la primera descripción por Hansman en 1967⁽³⁾, de una cepa de neumococo resistente a penicilina (CMI >0,6 µg/ml) con significación clínica, aislada en un paciente inmunodeficiente con neumonía, el problema ha adquirido importancia epidemiológica tanto por su número como por su extensión geográfica.

La prevalencia de neumococos resistentes a antibióticos en España es de las más altas de Europa y del mundo⁽²⁾. Durante los años 1990-1993 la resistencia a penicilina se ha mantenido más o menos estable por lo que parece que se ha detenido la tendencia ascendente observada desde 1979⁽⁴⁾. A pesar de la importancia de las infecciones neumocócicas sistémicas, con los problemas terapéuticos a que dan lugar a causa del cambio de sensibilidad detectado en este microorganismo, no hemos encontrado referencias bibliográficas en revistas publicadas en nuestro país que hagan referencia a la epidemiología de esta enfermedad invasiva. En los últimos 7 años hemos visto en nuestro hospital el aumento progresivo de incidencia (Fig. 1). Existen dos importantes estudios epidemiológicos en Israel y en Finlandia⁽⁴⁻⁶⁾. La incidencia en Finlandia fue de 24,2 por 100.000 niños menores de 5 años y de 43,3 por 100.000 menores de 2 años, y en Israel 43 por 100.000 en menores de 5 años y 104 por 100.000 en menores de 2 años. En nuestra casuística de los últimos 7 años se puede observar como el número de infecciones sistémicas ha ido aumentando hasta sobrepasar la tasa de incidencia de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* serotipo b. La incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus* fue de 23 por 100.000 niños menores de 5 años en Euskadi para los años 1993-1994⁽⁷⁾ por lo que se podría estimar que la tasa para la patología invasiva por neumococo sería igual o superior a la de Finlandia.

En general, la distribución por edad muestra que la mayoría de los niños tenían menos de 3 años (72%), de forma similar a lo observado en otras series europeas⁽⁸⁾ y americanas⁽⁹⁻¹⁴⁾.

Se observa una variación estacional de tipo bimodal con picos claramente delimitados en primavera (abril) y otoño (noviembre) (Fig.3), de forma similar a las series de Israel, Finlandia y Estados Unidos^(5,6) y con patrón similar al de las infecciones sistémicas por *Haemophilus influenzae* serotipo b⁽¹³⁾. Existe una proporción masculina/femenina de 1,2 similar a la encontrada en series americanas^(14,15).

El espectro clínico se muestra en la tabla I. En la serie de Eskola⁽⁶⁾ se observó diferencia en la distribución por edad de las distintas focalidades clínicas. En nuestra casuística la neumonía fue más frecuente en niños mayores de 24 meses ($p < 0,05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las patologías, quizá debido al pequeño tamaño de la muestra.

Numerosos estudios han señalado como riesgo de tener una infección sistémica por *S. pneumoniae*, el uso de antibióticos en el mes precedente, la asistencia a guarderías y la edad del paciente⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Pallarés y cols.⁽²¹⁾ estudiaron retrospectivamente 24 adultos con neumonía bacteriémica debida a neumococos penicilín-resistentes; este grupo se comparó con 48 controles con neumonía bacteriémica por neumococos penicilín-sensibles. Los pacientes con neumococo penicilín-resistente habían recibido betalactámicos en los 3 meses precedentes y presentaban mayor incidencia de hospitalización en los 3 meses previos, mayor frecuencia de neumonía nosocomial, más episodios de neumonía en el año anterior, más factores clínicos de peor pronóstico y una mortalidad significativamente mayor que el grupo control.

Ford y cols.⁽²²⁾ compararon niños con otitis media crónica con cultivos positivos a *S. pneumoniae* resistente a penicilina con niños con cultivos positivos a *S. pneumoniae* sensible, en un período de 12 meses. La única diferencia significativa entre los grupos, fue que los niños con cepas resistentes habían recibido más antibióticos betalactámicos en los 3 meses previos al cultivo y la mayoría de estos niños habían recibido amoxicilina-clavulánico.

Reichler y cols.⁽²³⁾ compararon factores de riesgo entre 52 niños portadores de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y 140 portadores de neumococos sensibles. Los portadores de cepas resistentes eran más jóvenes, habían recibido 3 o más ciclos de antibiótico en los 3 meses precedentes, habían sido tratados más frecuentemente con antibióticos para profilaxis de la otitis media, (al menos una vez en los 12 meses precedentes) y habían padecido 2 o más episodios de otitis media aguda en los 3 meses anteriores al cultivo. En esta línea se encuentra lo observado en el laboratorio de microbiología de nuestro hospital donde, durante el año 1994, se aislaron 57 cepas de neumococo en niños menores de 14 años, de las cuales 66,7% fueron resistentes a penicilina frente al 25,5% de resistencias en las 47 cepas aisladas en adultos. Estos datos pueden estar en relación con el mayor número de niños tratados con antibióticos frente a la población adulta.

Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio, no se pudo establecer el dato de la antibioticoterapia previa al proceso. El 79% de las cepas aisladas en los niños con factores de riesgo (inmunodeprimidos y/u hospitalizados en el momento de la infección) fueron resistentes a penicilina frente a 45% en los que no presentaban estas características ($p < 0,05$). Habitualmente los niños inmunodeprimidos u hospitalizados por otros procesos, reciben antibióticos de forma continua o cíclica con mayor frecuencia que la población inmunocompetente o comunitaria. Los neumococos resistentes a eritromicina han aumentado sensiblemente en los últimos años en Francia⁽²⁴⁾ y España^(3,25). Parece que la resistencia a penicilina y eritromicina evolucionan en respuesta a diversas presiones antibióticas en diferentes países. Esta correlación potencial entre prevalencia de la resistencia y uso de antibióticos, debe de ser confirmada en un área donde se conozcan estos datos específicos. En nuestra serie encontramos una mayor incidencia de cepas resistentes a eritromicina en niños menores de 2 años (35,5%), frente a 15% en el grupo de más de 2 años. Aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa, corresponde a lo observado en otras series⁽²⁶⁾. Es preciso señalar que en nuestro medio el tratamiento de lactantes con diversos tipos de macrólidos es un hecho bastante frecuente.

El 17,2% de las cepas presentaban una resistencia intermedia a cefotaxima. Algunas cepas resistentes a penicilina presentaron resistencia alta a cefalosporinas de tercera generación. La frecuencia de estas cepas entre 1989-1993 fue de 4,51% de los neumococos aislados en varios hospitales españoles⁽²⁾.

Los serotipos más frecuentemente aislados fueron el 6, 19, 14 y 23, todos ellos con alta tasa de resistencia a penicilina y er-

tromicina. Los tres países con neumococo de alta resistencia a penicilina son Sudáfrica, Hungría y España⁽²⁷⁾. En Sudáfrica predominan los tipos 6, 14, 19 y 23, en Hungría 19A, 6B y 23F y en España 6, 19, 23 y 14 por orden de frecuencia⁽²⁸⁾.

La creciente incidencia de infecciones neumocócicas sistémicas y la gran frecuencia de resistencia a los antibióticos más comúnmente prescritos en la terapéutica pediátrica, deberían servir de alarma para intensificar la vigilancia epidemiológica de este microorganismo.

La pauta antibiótica sugerida en nuestro hospital sigue las recomendaciones del Consenso para el Tratamiento de las infecciones por *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina⁽²⁹⁾, que consiste en administrar amoxicilina a altas dosis (80 mg/kg/día) para otitis y neumonía y otras infecciones focales, y vancomicina más ceftriaxona en meningitis en las que se sospeche etiología neumocócica.

En el momento actual se están evaluando nuevas vacunas conjugadas a proteínas con un número limitado de antígenos capsulares polisacáricos que incluyen los serotipos 6, 14, 19 y 23, que son los que en nuestro medio fueron los más frecuentemente aislados y resistentes a antibióticos⁽³⁰⁾.

Hasta el momento en que las nuevas vacunas estén disponibles, los pediatras deberían ser cautos en el uso de antibióticos y probablemente se necesiten nuevos fármacos antimicrobianos que garanticen en el futuro un tratamiento más eficaz de estas infecciones.

Bibliografía

- 1 Millar M, Osbourne F, Antoniou A. Control of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Romania. *Lancet* 1991; **338**:323-327.
- 2 Fenoll A, Bourgon CM, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated causing systemic infections in Spain. 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991; **13**:56-60.
- 3 Hansman D, Glasgow H, Sturt J, Dvitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. *N Engl J Med* 1971; **284**:175-177.
- 4 Fenoll A. *Boletín Epidemiológico y Microbiológico* 1994; **2**:21-40.
- 5 Dagan R, Englehard D, Piccard E. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. *JAMA* 1992; **268**:3328-3332.
- 6 Eskola D, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leionen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; **268**:3323-3327.
- 7 Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Manual de Vacunaciones. Vitoria-Gasteiz. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco 1995; 46.
- 8 Burman LA, Norrby R, Trollfors B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors and prognosis. *Rev Inf Dis* 1985; **7**:133-142.
- 9 Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990; **150**:1401-1405.
- 10 Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981; **3**:246-253.
- 11 Davidson M, Schraer CD, Parkinson AJ, Campbell JF, Facklan RB, Wainwright RB, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaska population. 1980 through 1986. *JAMA* 1989; **261**:715-718.
- 12 Jacobs NM, Lerdkachornsuk S, Metzger WJ. Pneumococcal bacteremia in infants and children: a ten year experience at the Cook County Hospital with special reference to the pneumococcal serotypes isolated. *Pediatrics* 1979; **64**:296-300.
- 13 Soult JA, Macías MC, Martín C, Ponce F, Muñoz M, Menéndez et al. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b. Estudio de 99 casos. *An Esp Ped* 1994; **40**:443-448.
- 14 Istre GR, Tarpay M, Anderson M, Pryor A, Welch D. Invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance. *J Infect Dis* 1987; **156**:732-735.
- 15 Burke JP, Klein JO, Gezon HM, Finland M. Pneumococcal bacteremia: review of 111 cases: 1957-69, with special reference to cases with undetermined facus. *AJDC* 1971; **112**:353-359.
- 16 Tan TQ, Mason EO, Kaplan SL. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children. A retrospective case-control study. *Pediatrics* 1993; **92**:761-766.
- 17 Jakson MA, Shelton S, Nelson JA, McCracken GH. Relatively penicillin resistant pneumococcal infections in pediatrics patients. *Pediatr Infect Dis J* 1984; **3**:129-132.
- 18 Anderson KL, Monrer MJ, Dajani AS. Pneumococci relatively resistant to penicillin: a prevalence survey in children. *J Pediatr* 1980; **97**:939-941.
- 19 Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; **3**:171-196.
- 20 Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *J Infect Dis* 1988; **157**:256-263.
- 21 Pallarés R, Gudiol F, Liñanes M et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; **317**:18-22.
- 22 Ford KL, Mason EO, Kaplan SL, Lsmerberth LB, Tillmon I. Factors associated with middle ear isolates of *S. Pneumoniae* resistant to penicillin in a Children's hospital. *J Pediatr* 1991; **119**:941-944.
- 23 Reichler MR, Alephin AA, Breiman RF et al. The spread of multiply resistant *S. Pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992; **166**:1346-1356.
- 24 Acar JF, Buu-Hoi AY. Resistant patterns of important gram-positive pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1988; **21**(Suppl.C) 41:47.
- 25 Trallero EP, Arenaza JM, Egaña MU. Erythromycin resistant in streptococci. *Lancet* 1989; **ii**:444-445.
- 26 Klugman KP. *Clinical Microbiol Rev* 1990; **3**:171-196.
- 27 Baquero F, Loza E. Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections. *Ped Infect Dis J* 1994; **13**:S9-14.
- 28 Appelbaun PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clin Infect Dis* 1992; **15**:77-83.
- 29 Bradley JS, Kaplan SL, Klugman KP, Leggiadro RJ. Consensus: management of infections in children caused by *S. Pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:1037-1041.
- 30 Peeters CCAM, Tembergen, Meeke AM, Haagmans B. Pneumococcal conjugate vaccines. *Inmunol. Lett.* 1991; **30**:267-274.