Tratamiento de la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* y consideraciones de resistencia

Dra. Bertha Agudelo¹

¹ *Pediatra Neumóloga, Docente Universidad Tecnológica de Pereira. Colombia.
Presidente Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica.*

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE PNEUMONIA TREATMENT AND RESISTENCE CONSIDERATIONS

Streptococcus pneumoniae is the most common bacterial cause of pneumonia in children and has become a topic of controversy for epidemiological changes that have been seen in recent years with the advent of the vaccine and the emergence of serotypes that cause increased morbidity which were not covered by the heptavalent vaccine. Also there have been changes in the concepts of resistance in recent years. This has led to the reevaluation of the use of specific antibiotics for management.

Key words: *S. pneumoniae*, neumonía, children, treatment, resistance.

RESUMEN

El *Streptococcus pneumoniae* es la causa bacteriana más frecuente de neumonía en los niños y se ha convertido en un tema de controversia por los cambios epidemiológicos que se han visto en los últimos años con el advenimiento de la vacuna y el surgimiento de serotipos que causan mayor morbilidad que no estaban cubiertos por la vacuna heptavalente. Igualmente se han presentado cambios en los conceptos de resistencia en los últimos años. Esto ha motivado la reevaluación del uso de los antibióticos específicos para su manejo.

Palabras clave: *S. pneumoniae*, neumonía, niños, tratamiento, resistencia.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos en países desarrollados, muestran que el neumococo es en general la principal causa de hospitalización, ocasionando anualmente 3.000 casos de meningitis, 50.000 casos de bacteremia, 500.000 casos de neumonía, 7 millones de otitis media y 40.000 muertes por neumococo invasivo. Es actualmente la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad, otitis media y sinusitis⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios recientes que han documentado, por diferentes métodos la etiología de la neumonía adquirida en comunidad en niños, informan que el neumococo ocasiona entre 17% al 40% de las neumonías. También se considera el germen que con mayor frecuencia causa derrame paraneumónico⁽²⁾. En ausencia de anticuerpos específicos de subtipo, la cápsula es un importante factor de virulencia pues evita la fagocitosis del organismo.

Puede causar en niños enfermedades invasivas o no

invasivas. Dentro de las patologías invasivas se encuentran: bacteremia oculta (70% en los menores de 2 años), neumonía (12-19%) y meningitis y dentro de las locales, otitis media y sinusitis y algunas neumonías. Los niños menores de 2 años son especialmente vulnerables a la enfermedad invasiva con el máximo pico de incidencia en niños entre 6 a 11 meses (235/100.000) y entre 12 a 23 meses (203/100.000)⁽³⁾. Antes de la vacuna conjugada del *H. influenzae* tipo b, la frecuencia de infección por este germen era similar a la del *S. pneumoniae*; posterior a ésta, la incidencia del *H. influenzae* ha disminuido en forma considerable, siendo ahora el neumococo el germen más frecuente en niños entre los 2 meses hasta los 5 años. La guardería es también un factor de riesgo de consideración⁽⁴⁾. Los serotipos: 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4, 9V: son los causantes en un 78% de enfermedad invasiva.

Se ha reportado que con el uso de la vacuna hay un descenso de enfermedad invasiva 78% en EE.UU. desde el año 2000, pero los datos para neumonía por los serotipos cubiertos por la vacuna no están bien establecidos aún en los países donde ésta se usa en forma rutinaria⁽⁵⁾.

El neumococo hace parte de la flora normal del tracto respiratorio superior. La colonización en niños sanos oscila entre 20-60% y si hay condiciones de hacinamiento puede aumentar hasta el 85%. La colonización temprana de la nasofaringe en los niños en los países no desarrollados, ha sido reconocida como factor de riesgo para muerte por neumonía en edad temprana.

Correspondencia: Bertha Inés Agudelo V. Docente Universidad Tecnológica de Pereira. La Julita Pereira. Colombia.
Tel 5763213443.
E-mail: berthagudelo@gmail.com

En una revisión sistemática reciente realizada en Latinoamérica y el Caribe mostró que el *S. pneumoniae* era el agente etiológico dominante de la neumonía adquirida en la comunidad, seguido por el *H. influenzae* y el *M. pneumoniae*. El serotipo 14 fue claramente más prevalente seguido por el 1 y el 5. El serotipo 14 fue mucho más prevalente en los menores de 2 años y los serotipos 1 y 5 en los mayores de 2 años. El serotipo 5 ha sido importante como causante de meningitis y el 1 como causa de neumonía con derrame, igualmente el 19A. Estos serotipos no estaban cubiertos por la vacuna 7 valente pero ya en la 13 valente se encuentran cubiertos y se esperan cambios epidemiológicos importantes en nuestros países⁽⁶⁻⁹⁾.

Resistencia del neumococo en el mundo

Aunque el neumococo es un patógeno reconocido por muchos años, ha cobrado hoy más protagonismo debido al surgimiento de cepas resistentes a la penicilina y el rápido desarrollo de ésta a nivel mundial. Desde los primeros reportes de resistencia a la penicilina en los años 1960 a 67, la prevalencia mundial de resistencia del neumococo a la penicilina y a otros antibióticos ha ido incrementándose, y no fue sino hasta los años 80 en Europa y los 90 en Estados Unidos, que se consideró como un problema importante. Han sido motivo de preocupación mundial los reportes de resistencia en España 40%, Sudáfrica 45%, Hungría 59%, y Corea 80%. En Estados Unidos ha llegado en forma general a un 26%, con un aumento en la última década de 1,3% en 1992 a 13,6% en 1997 y en algunas áreas llegan a un 35% de los aislamientos con resistencia intermedia o mayor. En 1978 en Sudáfrica se informó por primera vez sobre la multi-resistencia.

A comienzos del 2000 el 60% de los neumococos en Estados Unidos era susceptible a la penicilina, 20% tenía una resistencia intermedia y 20% eran resistentes⁽⁷⁻⁸⁾. Los niños tienden a ser colonizados por cepas más resistentes que los adultos y los que producen enfermedad invasiva tienden a ser más susceptibles que los que colonizan o causan otitis media. La vigilancia realizada en los Estados Unidos encontró datos que muestran aumento de resistencia completa a la penicilina del neumococo 14,7-18,4% desde 1998 al 2002⁽⁹⁾. Y los subtipos que más afectan a los niños eran 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, fueron los más resistentes.

Los betalactámicos inhiben el crecimiento del neumococo por unión irreversible al sitio activo de las enzimas que son necesarias para la síntesis del peptidoglicano, el constituyente mayor de la pared celular. Se ha visto que este mecanismo se altera cuando se encuentran concentraciones bajas del antibiótico pero que cuando éstas son más altas no se produce resistencia. De este hecho, nació la idea de doblar las dosis de la penicilina y la amoxicilina para disminuir la resistencia y mejorar su actividad⁽¹⁰⁾.

Las definiciones de susceptibilidad han cambiado últimamente y pueden ser confusas. La definición original fue hecha con base en las concentraciones del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo, las cuales son diferentes a las obtenidas en el plasma o en el alvéolo (son muy similares a las plasmáticas). Si la susceptibilidad al antibiótico es concentración dependiente, entonces los microorganismos que son resistentes a los niveles de antibiótico logrados en el líquido cefalorraquídeo,

podrían ser sensibles cuando causen sinusitis, otitis o neumonía⁽¹¹⁾.

La definición oficial de susceptibilidad para amoxicilina ha cambiado ya que es un medicamento que no se usa para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central a diferencia de la penicilina. Con el conocimiento que una concentración inhibitoria mínima de penicilina para neumococo era < 0,06 microg/ml antes de la aparición de la resistencia y usando concentraciones de líquido cefalorraquídeo como guía, se propusieron las siguientes definiciones:

- Susceptible: MIC $\leq$ 0,06 mcg/ml.
- Intermedia (también llamada susceptibilidad reducida): MIC 0,12 a 1 mg/ml.
- Resistente: MIC $\geq$ 2 mcg/ml.

En el 2008 estos puntos de corte se aumentaron ostensiblemente para infecciones no meningéas^(12,13).

- Susceptible: MIC $\leq$ 2 mcg/ml.
- Intermedia: MIC = 4 mcg/ml.
- Resistente: MIC $\geq$ 8 mcg/ml.

Resistencia a la amoxicilina:

La definición original de resistencia para la amoxicilina fue muy semejante a la de la penicilina. Ahora se ha establecido de la siguiente forma:

- Susceptible: MIC $\leq$ 2 mcg/ml.
- Resistencia intermedia: MIC > 2 a $\leq$ 4 mcg/ml.
- Resistente: MIC > 4 mcg/ml.

Lo anterior explica el descenso en los niveles de cepas resistentes en los Estados Unidos a 5%; en países de Asia las informan más elevadas, del 56 al 74%⁽¹⁴⁾. Las definiciones de susceptibilidad a la ceftriaxona se modificaron en el 2003, así:

- Susceptible: MIC < 1 mcg/ml.
- Resistencia intermedia: MIC = 2 microg/ml.
- Resistente: MIC > 4 mcg/ml⁽¹⁵⁾.

De acuerdo con estas definiciones en los Estados Unidos el 94% de los neumococos son susceptibles a la penicilina, el 4% intermedios y 2% son resistentes; por lo tanto, las dosis usualmente utilizadas de ceftriaxona, cefotaxime y cefepime son suficientes y efectivas para el tratamiento de las infecciones no meningéas. Se ha comentado, sobre la resistencia del neumococo a la penicilina y el hecho de haber informes de fallas terapéuticas en OMA y meningitis⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, ha hecho surgir el temor por la eficacia de los antibióticos tradicionalmente recomendados para la neumonía adquirida en la comunidad, especialmente los betalactámicos.

La efectividad de un antibiótico depende del tiempo que dure con concentraciones por encima de la MIC (idealmente por encima de 40-50% del tiempo). Afortunadamente la concentración del antibiótico a nivel pulmonar usualmente es muy buena, pues el alvéolo bien perfundido tendría concentraciones similares a las séricas. Hay evidencia de que una dosis de amoxicilina de 15 mg/kg/dosis produce una concentración sérica de 6 a 14 mcg/ml, lo que corresponde a 6 a 14 veces la MIC de un neumococo con sensibilidad intermedia. Las dosis en suero de ceftriaxona y cefotaxima son casi 100 veces la MIC (0,1-1 mcg/ml). En conclusión para el manejo

de las infecciones no meningéas no serían necesarias dosis más altas de antibióticos⁽¹⁹⁾.

Cuando el *S. pneumoniae* es altamente resistente a la penicilina frecuentemente también lo puede ser a otros medicamentos como los macrólidos, clindamicina, tetraciclina y trimetoprim sulfá. La resistencia a las quinolonas se presenta por mutaciones en los genes de la isomerasa y la topoisomerasa. Para la resistencia a la ciprofloxacina se necesita sólo una mutación pero para la levofloxacina y la moxifloxacina se necesitan múltiples mutaciones. Los riesgos para la resistencia es haber sido expuesto previamente a una quinolona y una carga muy grande de patógenos. No se ha descrito la resistencia a la vancomicina⁽²⁰⁾.

Resistencia del neumococo en Colombia

En Colombia, según informes del proyecto SIREVA (Sistema Regional de Vacunas de la OPS), coordinado por el grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud en el país⁽²¹⁾, se han hecho aislamientos de *S. pneumoniae* desde 1994 hasta el año 2009 así: 1.841 en menores de 6 años, 332 en niños de 6 a 14 años y 1.222 en mayores de 14 años. Estos fueron aislados de pacientes con meningitis (48%), neumonía (41%), sepsis (7%) y otras patologías (4%). La mayoría de los niños fueron menores de 2 años.

Para junio de 2010 los serotipos más frecuentemente presentes como resistentes fueron el 14, 6B, 18C, 19A, 19F en los menores de 6 años. En los niños de 6 a 14 años fueron el 1, 3 y 6B. Y en los mayores de 14 años: 1, 14, 23F, 3, 6B, 6A y, 10A. El total de pacientes con algún grado de resistencia fue de 1.222 (27,1%) de los cuales 9,4% tuvieron resistencia intermedia y 11,3% resistencia alta.

Fue notable la diferencia de presencia de cepas resistentes por grupos étnicos, siendo más frecuente la presencia de éstas en los menores de 6 años: 14,3% con sensibilidad intermedia y 23,8% con resistencia alta⁽²²⁾ (Figura 1).

Factores de riesgo para infección por un neumococo resistente:

- Menor edad, especialmente si el niño es menor de 18 meses.
- Mayores de 65 años.

- Estar asistiendo a guardería⁽²³⁾.
- Otitis media recurrente⁽²⁴⁾.
- Hospitalización previa especialmente cuando hay sobrecupo.
- Condiciones médicas subyacentes como ser HIV positivo⁽²⁵⁾ u otras inmunodeficiencias.
- Alcoholismo.
- El uso de antibióticos recientes (< 3 m) especialmente si han sido betalactámicos y haber ido recientemente a la guardería se asocian independientemente con enfermedad invasiva como resultado de la resistencia del neumococo a la penicilina⁽²⁶⁾.

¿Cuál es el tratamiento ideal para la neumonía adquirida en la comunidad por *S. pneumoniae*?

Para poder resolver esta pregunta vale la pena que planteemos si ha habido aumento de la morbilidad o mortalidad por el aumento de cepas resistentes. Varios estudios que han evaluado morbilidad no encuentran diferencia en la evolución de infecciones por neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina cuando esta se localiza por fuera del SNC⁽²⁷⁾.

En un estudio prospectivo de casos y controles sin intervención, se observó la evolución clínica a los 2, 3 y 7 días de 78 niños con infecciones bacterémicas diferentes a meningitis, a quienes se aislaron cepas de neumococo con sensibilidad intermedia. Se evaluaron temperatura, dificultad respiratoria y requerimiento de O₂ y no se encontró diferencia en la respuesta terapéutica a los 2 días con 64% vs 60% (p = 0,66) (OR 1,2; IC 95% 0,5 a 3) al comparar las infecciones por neumococo sensible vs neumococo con resistencia intermedia (MIC: entre 1 y 2 mcg/ml). El tener una condición subyacente y un estado crítico al ingreso si fue un factor de riesgo para evolución tórpida. Los antibióticos suministrados fueron ampicilina o betalactámicos equivalentes. Se concluye que los betalactámicos a dosis convencionales como por ejemplo ampicilina a 100 mg/kg/día IV continúan siendo útiles. Han sido motivo de permanente preocupación las infecciones por cepas de neumococo con resistencia alta a la penicilina (MIC > 2 mcg/ml).

Figura 1. Distribución de serotipos Enfermedad neumococcica invasiva. Informe Regional SIREVA II 2010, OPS 2011.

Al momento hay varios estudios que han discutido este tema⁽²⁸⁻³¹⁾. En estas series no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes infectados con cepas resistentes vs los infectados con cepas susceptibles de neumococo, en relación al curso clínico (defervescencia, duración de requerimientos de oxígeno, complicaciones pulmonares y duración en el hospital), ni mortalidad. Los niveles de resistencia que se utilizaron en la mayoría de los estudios fue: intermedia (MIC > 0,06-1,0 mcg/ml, alta: MIC > 0 = 2 mcg/ml). Estas observaciones permiten soportar que las cepas resistentes de neumococo, no son más virulentas.

Pirez et al⁽²⁹⁾, también reporta que la frecuencia de complicaciones (empiema y neumatoceles), no eran más frecuentes en los niños infectados con cepas resistentes. El estudio prospectivo más recientemente publicado evaluando este tema, es el de Cardozo y cols⁽²⁵⁾. Allí se demuestra que los niños infectados con cepas resistentes, intermedias o altas, no experimentaban mayores fallas en el tratamiento. Se recomienda continuar aceptando lo que el grupo de expertos de *Streptococcus pneumoniae* de los Estados Unidos ha sugerido que para el tratamiento de infecciones fuera del SNC, debería considerarse al neumococo como de resistencia alta, sólo aquel con MIC > 0 = a 4 mcg/ml⁽³⁰⁾. No hay estudios que conozcamos, que determinen la utilidad de los betalactámicos cuando la resistencia del neumococo es mayor que estos niveles.

Se ha considerado entonces que en niños normales con neumonía atribuible a neumococo resistente (MIC > 0 = 2 mcg/ml), el tratamiento con agentes betalactámicos sigue siendo útil, aunque el tratamiento óptimo, no está establecido. Las concentraciones séricas de dosis estándar de betalactámicos, amoxicilina con o sin ácido clavulánico o cefalosporinas, pueden ser 3 a 7 veces mayor que las MIC de las cepas resistentes. Adicionar vancomicina o rifampicina debe ser considerada en el tratamiento de niños hospitalizados con un diagnóstico presuntivo de neumonía neumocócica con síntomas moderados a severos y que no haya respondido en forma favorable después de 48 a 72 h de tratamiento con betalactámicos. También debe considerarse cuando hay niveles altos de resistencia y si están críticamente enfermos⁽³¹⁻³⁴⁾.

La falla terapéutica de los betalactámicos a dosis tradicionales en otitis media se debe posiblemente a que es una cavidad cerrada y en el LCR interferiría la barrera hematoencefálica. Los estudios de falla terapéutica en neumonía son muy pocos. Dentro de estos se encuentra un reporte de un caso de meningitis y bacteremia durante el tratamiento de una neumonía con cefotaxime y cefuroxime⁽³²⁾. Se podría concluir que el tratamiento adecuado sería así:

Para *Streptococcus pneumoniae* con MICs para penicilina menor o igual a 2 mcg/mL preferiblemente por vía parenteral Ampicilina a 150-200 mg/kg/día cada 4-6 h o penicilina cristalina a 200-250.000 U/kg/día cada 4 ó 6 h.

Por vía oral: amoxicilina a dosis de 90 mg/kg/día cada 12 h o 45 mg/kg/día cada 8 h.

Para *S. pneumoniae* resistente a penicilina con MICs mayores 4,0 mcg/mL por vía parenteral: cefalosporinas de segunda o de tercera generación (ceftriaxona a dosis de 150 mg /kg/día en una o dos dosis, o cefuroxime a 150 mg/kg/día en 3 dosis)⁽³³⁾.

- Ó Ampicilina a dosis de 300-400 mg/kg día cada 6 h.
- Ó Levofloxacin (16-20 mg/kg/día cada 12 h para niños de 6 meses a 5 años, y 8-10 mg/kg/día una vez al día para niños de 5 a 16 años con una dosis máxima de 750 mg.
- Ó Vancomicina 40 a 60 mg /kg/día cada 6-8 h.
- Ó clindamicina a 40 mg/kg/día cada 8 h.
- Ó Linezolid 30 mg/kg/día cada 8 h.

Por vía oral: Levofloxacin (16-20 mg/kg/día cada 12 h para niños de 6 meses a 5 años, y 8-10 mg/kg/día una vez al día para niños de 5 a 16 años con una dosis máxima de 750 mg.

- Ó Linezolid 30 mg/kg/día cada 8 h.
- Ó Clindamicina 30-40 mg/kg/día en 3-4 dosis⁽³⁴⁾.

REFERENCIAS

1. Heiskanen-Kosma T, Korpi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-91.
2. Tan T, Mason E, Wald L, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110 (1 Pt 1): 1-6.
3. Levine O, Farley M, Harrison L, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B, for the Active Bacterial Core Surveillance Team, Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Children: A Population-based Case-Control Study in North America. *Pediatrics* 1999; 103: 28-35.
4. Takala AK, Jussu J, Kela E, et al. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995; 273: 859-64.
5. Obaro SK, Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 150-61.
6. Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, Ussher J, Tregnaghi P, Peeters P, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 370-2.
7. Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002; 34 Suppl 1: S4.
8. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-24.
9. Doern GV, Richter SS, Miller A, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 139-48.
10. Markiewicz Z, Tomasz A. Variation in penicillin-binding protein patterns of penicillin-resistant clinical isolates of pneumococci. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 405-10.
11. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2538-44.
12. MIC Interpretive Standards for *S. pneumoniae*. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008; 28: 123.
13. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised

- penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. Clin Infect Dis 2009; 48: 1596-600.
14. Song JH, Jung SI, Ko KS, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2101-7.
 15. Centers for Diseases Control. Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in *Streptococcus pneumoniae*-United States, 2003. Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 152-4.
 16. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, et al. Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 980-5.
 17. Catalan MJ, Fernández JM, Vázquez A, Varela de Seijas E, Suárez A, de Quiros JCL. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1994; 18: 766-9.
 18. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 662-6.
 19. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, Steinhoff M, Weber MW, Qazi S. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. Lancet Infect Dis 2009; 9: 185-96.
 20. Frainow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. Crit Care Clin 2011; 27: 163-205.
 21. Agudelo BI, Sanabria O, Ovalle MV, et al. Vigilancia por el laboratorio de *Streptococcus pneumoniae*, aislado de procesos invasores en niños menores de 5 años: actualización de los datos 1994-2000. IQUEN 2001; 6: 45-54.
 22. Instituto nacional de salud Colombia. Grupo de Microbiología microbiologia@ins.gov.co
 23. Reichler MR, Alphin AA, Breiman RF, et al. Spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day-care center in Ohio. J Infect Dis 1992; 166: 1346-53.
 24. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, et al. Penicillin-resistance *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 751-9.
 25. Mularczyk MA, Leophonte P, Rouquet RM, and the French Study Group for Pneumonia. A prospective hospital study of 363 pneumococcal pneumonia cases in adults. In: Program and abstract of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario, Canada. Abstract K-94.
 26. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Pediatrics 1999; 103: 409-13.
 27. Clifford V, Tebruegge M, Vandeleur M, Curtis N. Can pneumonia caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* be treated with Penicillin? Arch Dis Child 2010; 95: 73-7.
 28. Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferrero F, Berezin ER, Ruvinsky R, Camargos PA, Sant'Anna CC, et al. Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. Arch Dis Child 2008; 93: 221-5.
 29. Pirez MC, Martínez O, Ferrari AM, et al. Standard case management of pneumonia in hospitalized children in Uruguay, 1997 to 1998. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 283-9.
 30. Heffelfinger J, Dowdwell S, Jorgensen J. Management of Community-Acquired Pneumonia in the era of Pneumococcal Resistance. A report from Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med. 2000; 160: 1399-408.
 31. Choi E-H, Leetl J. Clinical outcome of invasive infectious by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. Clin Infect Dis 1998; 26: 1346-54.
 32. Buckingham S, Brown S, San Joaquin V. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. J Pediatr 1998; 132: 17-6.
 33. Agudelo BI, Arango M, Cala LL, Manotas M, Vázquez C. Guía de práctica clínica en el tratamiento del niño con neumonía adquirida en la comunidad. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica Guías de práctica clínica 2010 Guía No. 5 <http://issuu.com/acnp/docs/neumonia1?e=3790791/2606451>
 34. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 53: e25-76.