

Artículo original

Sensibilidad antimicrobiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Período 2012-2015, en niños menores de 6 años que cursaron con neumonía

De la Osa-Busto M. (1), Reyes-Hernández K.L. (2), Reyes-Gómez U. (3), Perea-Martínez A. (3), Luévanos-Velázquez A.(4), Hernández-Lira I. (3), Sandoval-García M.S.(5), Zempoalteca-Sánchez E. (5), Saavedra-Cabrera S.L.(5), Avila-Correa A. (6)

(1) Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital General Regional No. 1, Ignacio García Téllez del Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán, Universidad Autónoma de Yucatán. (2) Residente de Pediatría, Centro Médico la Raza, IMSS, México. (3) Depto. de Pediatría, investigación y laboratorio clínico. Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca. Academia Mexicana de Pediatría. (4) Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara. (5) Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. (6) Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Morelia Michoacán

Resumen

El *Streptococcus Pneumoniae* (SP) o Neumococo sigue siendo causa frecuente de infecciones en niños menores de 6 años, sobre todo de Neumonía adquirida en la comunidad. **Objetivo:** Conocer la sensibilidad antimicrobiana de este agente en niños que cursaron con neumonía adquirida en la comunidad, en un segundo nivel de atención. **Material y métodos:** Estudio cualitativo, cuantitativo, prospectivo, comparativo a antimicrobianos de aislamientos de SP, analizados del 1 enero 2012 al 31 enero 2015. **Resultados:** Se analizaron 47 cepas de SP de ellas 27 (57.44%) provenían de mujeres y 20 (42.56%) de hombres. Se observó mayor incidencia en niños de 0 días a 11 meses 17 (36.17%) seguido de niños de 1 año a 1 año/11 meses 17 (36.17%) Fueron sensibles a Ciprofloxacino 47(100%), Penicilina 43 (91.48%), Cefalotina 42 (89.36%), Cefazolina 40 (85.10%), Amoxicilina 38 (80.85%), Oxacilina 37 (78.72%), Tetraciclinas 37 (78.72%), Rifampicina 34 (72.34%), Clindamicina 31 (65.95%). Con sensibilidad intermedia: Norfloxacin 26 (55.31 %), Ampicilina 25 (53.19 %) y Eritromicina 24 (51.06%). Presentaron alta resistencia a Imipenem 36 (76.59%), Nitrofurantoina 36 (76.59%) y Gentamicina 28 (59.57%). **Conclusión:** El SP mostró una alta sensibilidad a Ciprofloxacino, Penicilina, Cefalotina, Cefazolina, Amoxicilina y Oxacilina e intermedia a Ampicilina y Eritromicina.

Palabras clave: Niños, *Streptococcus Pneumoniae* resistencia, sensibilidad in vitro

Summary

The streptococci pneumonia or pneumococci still been a most frequent cause of child infection, most of all acquired pneumonia in the community **Objective:** Know the antimicrobial sensitivity in children in an hospital of second level of attention. **Material and methods:** qualitative, quantitative, prospective, comparative study to antimicrobials of solitude of strains of SP obtained in the period of January 1, 2012 to January 31, 2015. **Results:** in the analysis of 47 strains of SP from them 27(57.44%) women and 20(42.56%) men. Analyzing the ages it observe more incidents in child of 0 days to 11 months 17(36.17%); 1 year to 1 year 11 months 17(36.17%); From the strains obtained, sensitive to Ciprofloxacin 47(100%), Penicillin 43 (91.48%), Cefalotycin 42 (89.36%), Cefazolinycin 40 (85.10%), Amoxicillin 38 (80.85%), Oxacilinin 37 (78.72%), Tetracycline's 37 (78.72%), Rifampicin 34 (72.34%), Clindamycin 31 (65.95%) the intermedian was Norfloxacin 26 (55.31 %), Ampicillin 25 (53.19 %) y Erythromycin 24 (51.06%). Present high resistance to Impanel 36 (76.59%), Nitrofurantoin 36 (76.59%) y Gentamicin 28 (59.57%). **Conclusion:** The pneumococci in our medium has a high sensitivity to Ciprofloxacin, penicillin, cefalotin, cefazolin, amoxicillin, and a low sensitivity to gentamicin and intermediate to Ampicillin and Erythromycin.

Key words: pneumococci, children, resistance.

Introducción

Streptococcus pneumoniae (SP), o neumococo es un importante patógeno humano. Causa infecciones severas e invasivas, como: neumonía, septicemia, otitis media y meningitis, especialmente en niños, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. SP inicialmente coloniza la nasofaringe y puede persistir durante meses sin causar enfermedad, formando estructuras especializadas llamadas biopelículas. Los neumococos de estas biopelículas pueden migrar a otros sitios anatómicos estériles, causando infecciones graves como la neumonía y la otitis media, o migrar al torrente sanguíneo, causando bacteriemia, o al cerebro causando meningitis.¹ SP es una bacteria gram-positiva compleja que comprende más de 90 serotipos. La susceptibilidad es notablemente mayor en los niños menores de 5 años y adultos mayores de 65. Mientras que la inmadurez del sistema inmunológico relacionada con la edad es en gran parte responsable de la inmunidad deficiente en el primero, las causas subyacentes de susceptibilidad en los adultos mayores son complejas. La inmunidad a SP es mediada principalmente a través de la respuesta inflamatoria en los fagocitos de reclutamiento en la mucosa nasofaríngea (neutrófilos y monocitos /macrófagos) que reconocen el patógeno a través de TLR2 e ingieren y matan las bacterias, con la inducción de células Th17 están obligados a mantener el reclutamiento de neutrófilos y garantizar la liquidación de la infección.² Debido a este mecanismo inmunológico y muchos otros, se trabaja actualmente en una nueva generación de vacunas que no tengan las limitantes que se tienen ahora como lo menciona Pichichero y cols, donde describen las tendencias hacia estos avances científicos,³ ante estas circunstancias también observamos que este patógeno ha incrementado su resistencia a antibióticos que se usaban de manera convencional no solo en México, sino alrededor del mundo; por ejemplo, en Irán se realizó un meta análisis que incluyó estudios transversales realizados hasta mayo del 2015 en un total de 16 estudios que fueron incluidos en el análisis final. La prevalencia combinada de SP portador nasofaríngeo fue del 18%, las tasas de resistencia a los antibióticos eran el 26% (95% IC: 15% - 37%) a la Penicilina, el 30% (95% IC: 10% - 49%) a la Eritromicina y el 34% (95% IC: 10% - 57%) para Tetraciclina, respectivamente.⁴ Torres⁵ en el Perú en 572 aislamientos encontró altas tasas de resistencia a Cotrimoxazol (58%); Penicilina (52,2% no-sensibles); Tetraciclina (29,1%); Azitromicina (28,9%) y Eritromicina (26,3%). La resistencia a cloranfenicol fue baja (8,8%). Se encontró 29,5% de multirresistencia. En otro estudio realizado en Murcia, España casi un tercio (31,3%, 489/1562) de los niños eran portadores nasales.

Las tasas de prevalencia de resistencia a la Penicilina (criterios de infecciones de meningitis CMI> 0,06 mg / l) fueron 28,1%. Hubo un alto porcentaje de resistencia a la Eritromicina (45,7%). Los factores que favorecen la resistencia a la penicilina y cefotaxima fueron: el consumo de antibióticos en el mes anterior y la portación de serotipos de la vacuna. Por otra parte, la edad de 4 años de edad fue un factor protector de la resistencia. El 14, 35B, 19A, 15A, 19F fueron los serotipos menos susceptibles a la Penicilina. Tanto Amoxicilina oral dada a pacientes ambulatorios y la Penicilina intravenosa o Ampicilina a los pacientes hospitalizados, son excelentes opciones para el tratamiento de infecciones no meníngeas, como se ha visto con la neumonía en este tipo de ambientes, donde hay baja incidencia de cepas altamente resistentes a la Penicilina.⁶ En cuanto a México, un reporte de Soto y Echaniz⁷ analizando serotipos y susceptibilidad antimicrobiana a SP causante de infección en niños menores de 60 días, en aislamientos de 16 hospitales del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes (SIREVA), en México, mostró en 120 aislamientos de menores de 60 días no vacunados que estas provenían en un 41% de neumonías, de meningitis 27%, bacteriemia en 17%. los serotipos más frecuentes antes de la introducción de la vacuna heptavalente de neumococo (PCV7) fueron 19F, 23F, 6B, 14, 7F y 35B. Después de la introducción de la PCV7 en el año 2008, el serotipo 19A incrementó significativamente, y otros serotipos como 3, 10A, 12F, grupo15 y 23 han incrementado su frecuencia. La mayoría de las cepas presentaron susceptibilidad disminuida a los antimicrobianos evaluados, excepto para el serotipo 19A el cual mostró multirresistencia. Ante este panorama, el presente estudio analiza la sensibilidad y la resistencia bacteriana de cepas de SP en la ciudad de Oaxaca, en un segundo nivel de Atención.

Material y métodos

Estudio cualitativo, cuantitativo, prospectivo y comparativo

Criterios de inclusión; Cepas de SP obtenidas de muestras faringotraqueales de niños y niñas menores de 6 años que acudieron a consulta de pediatría del hospital, con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Dichas muestras se sembraron en medios de gelosa sangre, gelosa chocolate, incubadas a 37°C, por 24 y 48 horas La sensibilidad antimicrobiana se obtuvo para un panel de macroescan a 16 antimicrobianos. Criterios de

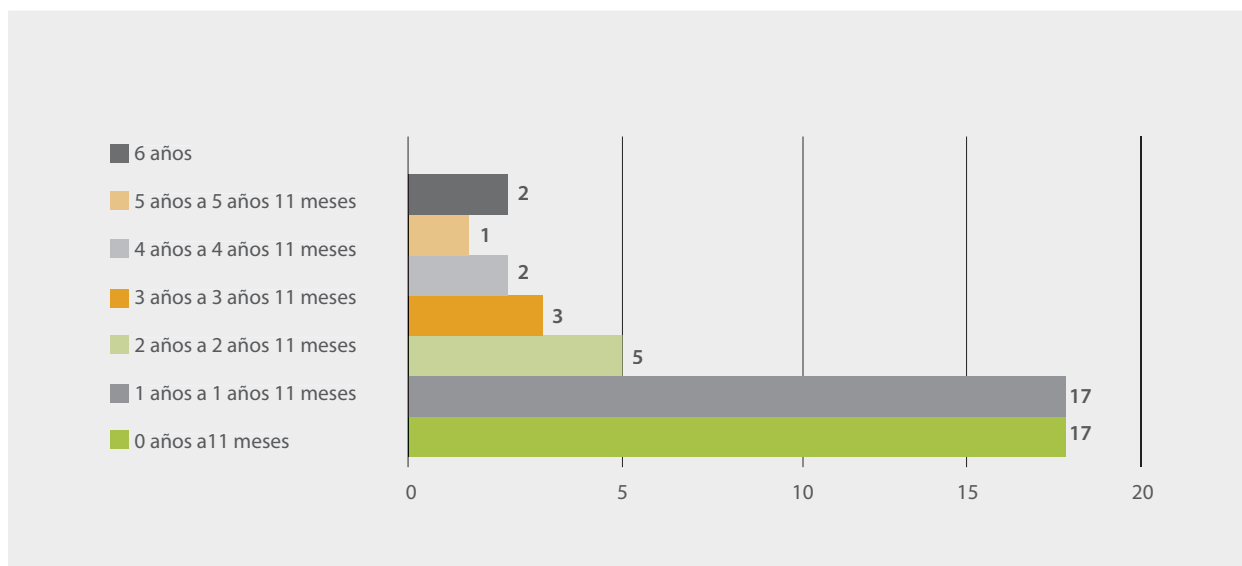
exclusión: Muestras que se tomaran en forma dudosa o de pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión mencionados, es decir, que provenían de otros sitios de infección o bien de infecciones relacionadas con la atención médica. Las cepas se obtuvieron durante el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 de enero de 2015, en el laboratorio del hospital. La determinación de la Concentración Mínima Inhibidora (CMI), es la medida de la sensibilidad de una bacteria a un antibiótico. Es la mínima cantidad de antimicrobiano que es capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en unas condiciones normales, es el método habitual utilizado en el laboratorio básico.⁸

Resultados

Se analizaron 47 cepas de ellas 41 (87.23%) provenían de pacientes que fueron hospitalizados y 6 (12.77%) de pacientes externos que se manejaron ambulatoriamente por no presentar criterios para hospitalización, de ambos géneros, 27 (57.45) eran mujeres y 20 (4.55%) hombres.

Analizando las edades se observó mayor incidencia en niños de 0 días a 11 meses 17 (36.17%); seguido por los de 1 año a 1 año 11 meses 17 (36.17%); 2 años a 2 años y 11 meses 5 (10.63%); 3 años a 3 años y 11 meses 3 (6.38%cult); 4 años a 4 años y 11 meses 2 (4.25%); 5 años a 5 años y 11 meses 1 (2.12%); 6 años 2 (4.25%). Gráfica 1.

Gráfica 1.
Mismo número de casos en menores de 1 año y en los menores de 11 meses.



En cuanto a la susceptibilidad mostrada de las cepas obtenidas, en orden decreciente de sensibilidad, fueron sensibles a Ciprofloxacino 47 (100%), Penicilina 43 (91.48%), Cefalotina 42 (89.36%), Cefazolina 40 (85.10%), Amoxicilina 38 (80.85%), Oxacilina 37 (78.72%), Tetraciclinas 37 (78.72%), Rifampicina 34 (72.34%), Clindamicina 31 (65.95%), Eritromicina 21 (44.68%), Norfloxacino 19 (40.42%), Gentamicina

4 (8.51%), Imipenem 2 (4.25%), Nitrofurantoina 2 (4.25%).

Con resistencia intermedia: Norfloxacino 26 (55.31 %), Ampicilina 25 (53.19 %) y Eritromicina 24 (51.06%).

Presentaron alta resistencia a Imipenem 36 (76.59%), Nitrofurantoina 36 (76.59%) y Gentamicina 28 (59.57%). Gráfica 2.

Gráfica 2.

Muestra en porcentajes, la gran sensibilidad a ciprofloxacino, seguido de penicilina, cefalotina, cefazolina, amoxicilina y oxacilina. Las barras en naranja, muestran la resistencia



Discusión

De acuerdo a un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁹ La neumonía es la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo. Se calcula que la neumonía fue la causa de la muerte de 920,136 niños menores de 5 años en 2015, lo que supone el 15% de todas las defunciones de niños menores de 5 años. La neumonía afecta a niños —y a sus familias— de todo el mundo, pero su prevalencia es mayor en el África subsahariana y Asia meridional. Pueden estar protegidos mediante intervenciones sencillas y tratados con medicación y cuidados de costo bajo y tecnología sencilla.

El SP es la causa más común de neumonía bacteriana en niños, seguido de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib). Los antimicrobianos más utilizados en la infección por SP principalmente interfieren con la síntesis del peptidoglucano (betalactámicos, glucopéptidos), inhiben la síntesis proteica (macrólidos, azálidos, oxazolidonas), bloquean la síntesis de ADN

(fluroquinolonas, rifamicinas), o interfieren en la síntesis de folatos (cotrimoxazol). La versatilidad adaptativa del microorganismo le ha permitido crear mecanismos capaces de sobreponerse a cualquiera de estas agresiones terapéuticas con un grado variable de eficacia.

La realización de esta investigación responde a la necesidad del conocimiento de la sensibilidad antimicrobiana de cepas del *Streptococcus pneumoniae* en nuestra población, ya que creemos firmemente que su conocimiento nos lleva a una utilización juiciosa de los agentes antimicrobianos actualmente disponibles en nuestro medio, siendo esta una de las principales armas contra la proliferación y diseminación de cepas resistentes y multirresistentes de este germen.¹⁰ De acuerdo a estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, este agente etiológico es el responsable de 1.1 millones de muertes de menores de un año a nivel mundial (equivalente al 18% de muertes de menores de 5

años).¹¹ El diagnóstico temprano de la neumonía, así como su tratamiento específico ha dado resultados adecuados, mejorando durante los últimos 15 años, gracias a la inmunización sistemática específica principalmente para neumococo e *Haemophilus Influenzae tipo b*, que es la mejor estrategia de Atención Primaria, así como también de las nuevas técnicas moleculares para su tipificación y de imágenes rápidas, concentración de nuevo corte mínima inhibitoria (CMI), criterios para la sensibilidad a la penicilina que es el motivo principal del presente trabajo, lo cual de acuerdo a estos resultados mostró que SP presenta buena sensibilidad a la penicilina, ya que de 47 cepas, 43 (91.48%) eran sensibles, lo cual es un buen respaldo para seguir utilizándola; es importante comentar que estamos hablando de un primer y segundo nivel de atención y manejo multidisciplinario,¹² en este estudio, el SP incide más en niños menores de 1 año 11 meses, en comorbilidad con virus en los estudios analizados previamente de otros países encontramos una resistencia creciente al uso de la penicilina, sin embargo en nuestro estudio encontramos que tiene una sensibilidad in vitro de un 91.48 %, dicho fármaco lo podemos encontrar dentro del cuadro básico del primer nivel de atención en los Servicios de Salud de nuestro medio, lo que demuestra la necesidad de controlar el uso indiscriminado de antibióticos, y de realización de estudios de investigación que avalen nuestra práctica clínica y que contribuyan a disminuir la tendencia mundial del uso indiscriminado de antibióticos, ya que esto repercutirá de por vida en nuestros menores de 6 años que sean tratados con tratamientos demasiado agresivos y a veces innecesarios. Hablando de resistencias en otras partes del mundo, esta se ha incrementado a la penicilina; simplemente en el laboratorio habrá de considerar como sensibles aquellos que mostraran cepas con una concentración mínima inhibitoria superior a 2 ug/ml, es decir, que no responden adecuadamente al tratamiento convencional con penicilina, con un CIM menor a estas cifras; por lo tanto, en aquellos casos con factores de riesgo de mortalidad y/o de sufrir infección por gérmenes altamente resistentes (neumonía probablemente neumocócica que no responde a penicilina intravenosa y en áreas de elevada incidencia de neumococo resistente), es recomendable utilizar inicialmente Ceftriaxona o Cefotaxima por vía intravenosa.^{13,14} Un estudio realizado por Mamamsi, *et al*,¹⁵ en Asia, mostró una tendencia de la penicilina por SP resistente (PRSP) durante un período de 20 años. En Malasia, la tasa de PSSP disminuyó de 97,2% en 1995-1996 al 69% en 2000. En Singapur, los niveles de PSSP disminuyeron de 72,6% en 1997 al 30,5% en 2007-2008. En Irán, PSSP varió de 0% a 100%. En Taiwán, la tasa de PSSP fue del 60,3% en 1995 y <50% en otros años. En el Líbano,

la tasa de PSSP fue de menos de 50% (del 30,1% al 50%) en todos los datos publicados. En Hong Kong, el nivel de sensibilidad a la penicilina se redujo de 71,1% en 1993-1995 a menos del 42% en 2007. La vigilancia continua de los datos de resistencia de los aislados clínicos, así como la aplicación de una estricta política de control de infecciones se recomienda. Se necesitan más estudios para una mejor tasa de PSSP evaluación en algunos países asiáticos como Vietnam, Singapur, Filipinas, Pakistán, Nepal, Kuwait, Corea e Indonesia.

La Red Asiática para la vigilancia de patógenos resistentes (ANSORP),¹⁶ realizó un estudio prospectivo de vigilancia de 2,184 *S. pneumoniae* colectadas a partir de pacientes con infecciones neumocócicas de 60 hospitales en 11 países de Asia desde 2008 hasta 2009. Entre los aislados no meningéas, la tasa de prevalencia de la penicilina en neumococos no susceptibles (MIC, ≥ 4 g / ml) fue del 4,6% y la resistencia a la penicilina (CMI, ≥ 8 mg / ml) fue extremadamente rara (0,7%). La resistencia a la Eritromicina era muy frecuente en la región (72,7%); las tasas más altas fueron en China (96,4%), Taiwán (84,9%) y Vietnam (80,7%). Se observó resistencia a múltiples fármacos (MDR) en el 59,3% de los aislados procedentes de países asiáticos. En este estudio la eritromicina mostró alta resistencia a SN 24 de ellas (51.06%). Un estudio realizado en Sevilla España ¹⁷ mostró que la proporción de cepas neumocócicas no sensibles a la Penicilina oral y resistentes a la Amoxicilina fue del 33 y 3%, respectivamente. La resistencia a la amoxicilina se asoció con la antibioterapia previa (OR: 4,29; IC 95%: 1,09-20,02). La prevalencia de SV en niños inmunizados y no vacunados fue baja en comparación con estudios previos a la introducción de la VCN7. La edad temprana y el hacinamiento incrementaron el riesgo de portar neumococos. La utilización de antibioterapia previa disminuyó la probabilidad de colonización pero incrementó el riesgo de portar neumococos resistentes a la amoxicilina. Las principales serotipos fueron 19F (23,5%), 23F (10,0%), 19A (8,2%), 14 (7,3%) y 6B (7,3%). En general, el 52,5% de los aislados mostró serotipos PCV7, que van desde el 16,1% en Filipinas hasta el 75,1% en Vietnam. Los serotipos 19A (8,2%), 3 (6,2%), y 6A (4,2%) fueron los más destacados serotipos no PCV7 en la región de Asia. Entre los aislados con el serotipo 19A, 86,0% y 79,8% mostraron resistencia a la eritromicina y MDR, respectivamente. Los más notables descubrimientos sobre la epidemiología de SP en los países de Asia después de la introducción de la PCV7 fueron la alta prevalencia de la resistencia a los macrólidos y MDR y aumenta distintivos en el serotipo 19A. Entre el 2007 y 2009¹⁸ se tomaron muestras de hisopado nasofaríngeo a 2123 niños sanos entre 2 y

24 meses de edad en los consultorios de crecimiento y desarrollo (CRED) y vacunación de hospitales y centros de salud de Lima, Piura, Cusco, Abancay, Arequipa, Huancayo, e Iquitos. Se determinó la resistencia a diez antibióticos mediante la prueba de disco-difusión de las cepas de neumococo aisladas. Se encontró altas tasas de resistencia a Cotrimoxazol (58%); Penicilina (52,2% no-sensibles); Tetraciclina (29,1%); Azitromicina (28,9%), y eritromicina (26,3%). La resistencia a cloranfenicol fue baja (8,8%). Se encontró 29,5% de multiresistencia. La resistencia a la Azitromicina y a la Penicilina fue diferente en las siete regiones ($p < 0,05$), hallándose el mayor porcentaje de cepas no-sensibles a penicilina en Arequipa (63,6%), mientras que el menor fue en Cusco (23,4%). Conclusiones. Los elevados niveles de resistencia encontrados para penicilina, Cotrimoxazol y macrólidos en cepas de neumococo aisladas de portadores sanos en todas las regiones estudiadas, y su asociación con uso previo de antibióticos, representan un importante problema de Salud Pública.

El concepto de susceptibilidad del neumococo a la Penicilina -y a otros antibióticos- es eminentemente microbiológico. Así, se considera que el neumococo es sensible cuando la CMI de un antibiótico sobre su crecimiento es baja. Por ello convencionalmente se define como cepas de neumococo sensibles a la penicilina a aquellas con una CMI de 0,06 p.g/ml, parcialmente resistentes, las que tienen una CMI entre 0,1-1 rig/ml y altamente resistentes a las de una CMI > 2 J.g/ml³.¹⁹ La resistencia del neumococo a otros antibióticos, como el Cloramfenicol, Rifampicina, macrólidos, Trimetoprim o Sulfamidas, es diferente y se debe a alteraciones cromosómicas, a mutaciones enzimáticas, a la aparición de genes codificadores o de enzimas inductoras de transferasas.²⁰ La importancia de este tipo de resistencia, especialmente la que se refiere a los macrólidos (modificación del gen erm

AM) estriba en que, a diferencia de lo que sucede con los betalactámicos, es una resistencia absoluta, es decir, las modificaciones de la CMI -dosis del antibiótico- no permiten alterar su efectividad clínica.²¹

En todo el espectro de manejo dentro de la historia natural de las enfermedades, en este caso de la neumonía, tenemos siempre procurar que todo los niños tengan los esquemas básicos de inmunización, en este reporte muchos de los niños contaban con esquemas incompletos y esto en muchas ocasiones ocurre por el desabasto de la misma, sobre todo en comunidades lejanas, por todo ello ante el espectro de ataque que muestra el SN con tasas de resistencia en el mundo en incremento, habrá de procurar el compromiso de seguir insistiendo en estos pequeños reportes, pero que de alguna manera solventa el uso del antimicrobiano adecuado.²²

Conclusión

Los profesionales médicos de primer contacto y los centros de salud juegan un papel importante para la implementación de programas de administración de antimicrobianos, reducción de la prescripción inadecuada, inmunización contra las bacterias y patógenos virales así como de la implementación de medidas de control de las infecciones, incluyendo el mejoramiento de la vigilancia de los microorganismos resistentes por medio de análisis de sensibilidad antimicrobiana. Se requiere seguir monitorizando frecuentemente el comportamiento de resistencia y sensibilidad in vitro de SP y de otros gérmenes que originan infecciones comunes, esto es para la toma de decisiones de los antimicrobianos a utilizar para cada germen.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de interés: Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Yadav MK, Go YY, Chae SW, Song JJ. *The Small Molecule DAM Inhibitor, Pyrimidinedione, Disrupts Streptococcus pneumoniae Biofilm Growth In Vitro*. PLoS One. 2015 Oct 2;10(10):e0139238. doi: 10.1371/journal.pone.0139238. eCollection 2015. PubMed PMID: 26431532; PubMed Central PMCID: PMC4592238
2. Gonçalves MT, Mitchell TJ, Lord JM. *Immune ageing and susceptibility to Streptococcus pneumoniae*. Biogerontology. 2015 Oct 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26472172
3. Pichichero ME, Khan MN, Xu Q. *Next generation protein based Streptococcus pneumoniae vaccines*. Hum Vaccin Immunother. 2015 Nov 5:0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26539741.
4. Hosseini SM, Poorolajal J, Karami M, Ameri P. *Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumonia in Iran: A Meta-Analysis*. J Res Health Sci. 2015 Summer;15(3):141-6. PubMed PMID: 26411658

5. Torres N, Velázquez R, Mercado EH, Egoavil M, Horna G, Mejía L, et al. Resistencia antibiótica de *streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Nov 10]; 30(4): 575-582
6. Alfatay MS, Ruiz GJ, Sánchez SM, Guerrero GC, Sensibilidad de *Streptococcus Pneumoniae* en niños portadores sanos en Murcia (España) *Anales de Pediatría* 2015; 83(3): 183-90
7. Soto NA, Echániz AG, Barajas CN, Arredondo GJ, Tinoco FJ, Anzures GA. *Streptococcus Pneumoniae* causante de infección en infantes menores de 60 días de edad: serotipos y suceptibilidad antimicrobiana. XXXIII Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica Monterrey 2014.
8. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.247-1.2515
9. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/>
10. Noda AA, Vidal TLA, Vidal TJI, *Streptococcus pneumoniae*, mechanisms of antimicrobial resistance, artículo de revisión *Rev. Cuba Pediatr* 2011; 83(3): 288-95
11. OMS 2013 *Pneumonia* Fact sheet N°331 Reviewed November 2013
12. De Egea V, Muñoz P, Valerio M, de Alarcón A, Lepe JA, Miró JM, et al. GAMES Study Group. Characteristics and Outcome of *Streptococcus pneumoniae* Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000-2013). *Medicine* (Baltimore). 2015 Sep;94(39):e1562.
13. Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, 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. 17.
14. Bouza E. Infección neumocócica. *Patrones de susceptibilidad antibiótica en España*. *Rev Enfer Infecc Microbiol Med* 1993; 11 (Supl):15-22
15. Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B *Penicillin-Resistant trend of Streptococcus pneumoniae in Asia: A systematic review*. *Irán J Microbiol*. 2014 6 (4): 198-210.
16. Kim SH, Canción JH , Chung DR , Thamlikitkul V, Yang Y, Wang H, Lu M, et al. Grupo de Estudio ANSORP *Evolución de la resistencia a los antimicrobianos y los serotipos de Streptococcus pneumoniae en los países asiáticos: una Red Asiática para la vigilancia de patógenos resistentes estudio* (ANSORP). *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar; 56 (3): 1418-26.
17. Obando I, Sánchez TD, Molina QA, Delgado PI, Porras A, Morillo GB, et al. *Epidemiología de la colonización nasofaríngea por Streptococcus pneumoniae en niños menores de 6 años de la ciudad de Sevilla* *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(8): 581–6
18. Torres N, Velásquez R, Mercado HE, Egoavil M, Horna G, Mejía L, et al. Resistencia antibiótica de *streptococcus pneumoniae* en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú *Rev Peru Med Exp Salud Pub* 2013; 30 (4): RME
19. Manresa F. *El neumococo resistente* Editorial Arch Bronconeum 2016; 33: 367-368
20. Linares J, Alonso T, Pérez JL, Domínguez MA, Pallares R, Martín R. *Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1992; 30: 279-288.
21. Gold HS, Moellering RC. *Antimicrobial-Drug resistance*. *N Engl J Med* 1996; 333: 1.445-54
22. Tinoco JC. *La neumonía neumocócica y su prevención mediante una vacuna resultados del estudio CAPITA* *El residente* 2015;10(2): 52.7