

# Neumonía neumocócica invasiva en niños de 0 a 24 meses: ¿influye la resistencia bacteriana en la evolución?

M.C. Pírez García<sup>a</sup>, G. Giachetto Larraz<sup>a,b</sup>, C. Romero Rostagno<sup>a</sup>, C. Zabala Chain<sup>a</sup>, G. Algorta Rusiñol<sup>c</sup>, A. Montano Lotito<sup>a</sup> y A.M. Ferrari Castilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Clínica Pediátrica. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. <sup>b</sup>Departamento de Farmacología y Terapéutica. <sup>c</sup>Departamento de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

## Introducción

En Uruguay, la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad causa una importante morbimortalidad. *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico más frecuente. La enfermedad es más grave en niños menores de 2 años. Un interrogante aún no totalmente aclarado es la relación que existe entre la susceptibilidad disminuida del neumococo a la penicilina y su evolución.

## Objetivos

Comparar la evolución de niños de 0 a 24 meses de edad hospitalizados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell con neumonía invasiva por cepas de *S. pneumoniae* sensibles y con susceptibilidad disminuida a la penicilina.

## Pacientes y métodos

Se incluyó a los niños de 0 a 24 meses, hospitalizados entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2005, con neumonía neumocócica invasiva, en los que se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la penicilina. Se consideraron sensibles las cepas con CIM < 0,06 µg/ml y con una susceptibilidad disminuida las cepas con CIM entre 0,1 y 1 µg/ml (susceptibilidad intermedia) y las cepas con CIM ≥ 2 µg/ml (resistentes). Se comparó la duración de la estancia hospitalaria y la evolución de ambos grupos a través de la presencia de los siguientes criterios de gravedad: empiema, sepsis, shock séptico, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y muerte.

## Resultados

Cumplieron los criterios de inclusión 168 niños. Las cepas de *S. pneumoniae* fueron sensibles a penicilina en 90 niños y con susceptibilidad disminuida en 78. Ambos grupos fueron comparables en relación con la edad, la comorbilidad, el estado nutricional y el tratamiento antibió-

tico al ingreso. La evolución medida por los criterios de gravedad mencionados no mostró diferencias significativas. El promedio de estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos.

## Conclusiones

La resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina no influyó en la evolución de la neumonía en este grupo de niños.

## Palabras clave:

*Neumonía neumocócica. Resistencia a la penicilina. Evolución.*

## INVASIVE PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA IN CHILDREN 0-24 MONTHS OLD: DOES BACTERIAL RESISTANCE AFFECT OUTCOME?

### Introduction

In Uruguay community acquired bacterial pneumonia is a significant cause of morbidity and mortality. *S. pneumoniae* is the most frequent agent. The disease is more severe in children less than two years old. The relationship between pneumococcal penicillin resistance and outcome is still an unresolved problem.

### Objectives

To compare the outcome of children 0 to 24 months old hospitalized in the Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell, with invasive pneumococcal pneumonia caused by *S. pneumoniae* susceptible and resistant to penicillin.

### Patients and methods

Children 0 to 24 months old with invasive pneumococcal pneumonia, admitted between January 1st 1998 and December 31st 2005 were included. Susceptibility to peni-

**Correspondencia:** Dra. M.C. Pírez García.  
Clínica Pediátrica "A". Hospital Pediátrico.  
Centro Hospitalario Pereira Rossell.  
Bvar. Artigas, 1550, piso 3. 11600 Montevideo. Uruguay.  
Correo electrónico: mcpirez@yahoo.com

Recibido en agosto de 2007.  
Aceptado para su publicación en septiembre de 2007.

**cillin was defined as a MIC < 0.06 µg/ml, reduced susceptibility was defined as a MIC of 0.1 to 1 µg/ml (intermediate) and as a MIC ≥ 2 µg/ml (resistant). Outcome was evaluated with the following criteria: empyema, sepsis, septic shock, mechanical ventilation, and death. Length of hospital stay and outcome were compared in both groups.**

## Results

**Inclusion criteria were met by 168 children. *S. pneumoniae* was susceptible to penicillin in 90 children and with reduced susceptibility in 78. Both groups were similar in age, comorbidity, nutritional status and initial antibiotic treatment. There were no significant differences in outcome and length of hospital stay.**

## Conclusions

***S. pneumoniae* resistance to penicillin did not affect the outcome of pneumonia in this group of children.**

## Key words:

***Pneumococcal pneumonia. Resistance penicillin. Outcome.***

## INTRODUCCIÓN

En Uruguay, la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NBAC) causa una importante morbimortalidad. Representa el 9% de los egresos anuales del Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR)\*, hospital público de referencia nacional. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de NBAC; un tercio de las cepas presentan susceptibilidad disminuida a la penicilina y la mayoría de ellas pertenecen al serotipo 14<sup>1</sup>.

En la década de 1990, el aumento sostenido de las cepas de *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a la penicilina y las cefalosporinas de tercera generación<sup>2,3</sup> colocó en primer plano el problema de la selección empírica del tratamiento antimicrobiano. Se conformó un grupo de trabajo con clínicos, infectólogos, microbiólogos, neumólogos, farmacólogos e intensivistas del área pediátrica que elaboró un protocolo para el tratamiento antibiótico de los niños hospitalizados con NBAC. Este protocolo comenzó a aplicarse en 1997, recomendando la utilización empírica de ampicilina o penicilina a altas dosis por vía intravenosa y de ceftriaxona más vancomicina en los pacientes con sepsis<sup>4</sup>. Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de antibióticos betalactámicos en niños con neumonía y empiema realizados posteriormente apoyan esta conducta<sup>5</sup>.

El grupo ha continuado la vigilancia de la NBAC, y ha comprobado que en los últimos años las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina con concentración inhibitoria mínima (CIM) ≥ 2 µg/ml no han aumen-

tado, que los serotipos 14, 5 y 1 representan el 70% de los aislamientos, que el empiema es una complicación frecuente<sup>1</sup> y que el retraso en el diagnóstico de neumonía constituye un factor de riesgo para su aparición<sup>6</sup>.

Un interrogante aún no totalmente aclarado es la relación entre una susceptibilidad disminuida de neumococo a la penicilina y la evolución de la neumonía<sup>7-9</sup>. En una serie de 288 niños de 0 a 14 años hospitalizados entre 1998 y 2005 en el HP-CHPR con neumonía neumocócica bacteriémica tratados de acuerdo con la pauta del hospital<sup>4</sup>, se observó que 165 (57,3%) correspondieron al grupo de 0 a 24 meses y que en este grupo etario se produjeron 15 de las 18 muertes del período\*\*. Para estudiar la relación entre la resistencia bacteriana y la evolución de la enfermedad, se decidió analizar este grupo de niños de 0 a 24 meses en el que se expresa la mayor gravedad de la misma. Este trabajo se realizó con la hipótesis de que la evolución de la neumonía neumocócica invasiva en estos pacientes es independiente de la susceptibilidad a la penicilina de *S. pneumoniae*.

El objetivo del estudio es comparar la evolución de niños de 0 a 24 meses de edad hospitalizados en el HP-CHPR con neumonía invasiva por cepas de *S. pneumoniae* sensibles y con susceptibilidad disminuida a la penicilina.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyó a los niños de 0 a 24 meses de edad, hospitalizados en el HP-CHPR entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2005, con neumonía bacteriana, en los que desarrolló *S. pneumoniae* en sangre y se determinó la CIM para la penicilina de las cepas aisladas.

El diagnóstico y el tratamiento se realizaron de acuerdo con la pauta vigente en el HP-CHPR<sup>4,10</sup>, que define *neumonía* como la presencia de polipnea y/o tiraje en un niño con tos, y se considera de etiología bacteriana por el hallazgo radiológico de consolidación parenquimatosa y/o efusión pleural. A todos los niños que ingresan con este diagnóstico se les realiza hemocultivo.

La susceptibilidad a la penicilina se determinó por E-test<sup>11</sup>. Siguiendo los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards<sup>12</sup>, se consideraron sensibles las cepas con CIM < 0,06 µg/ml y con una susceptibilidad disminuida las cepas con CIM entre 0,1 y 1 µg/ml (susceptibilidad intermedia) y las cepas con CIM ≥ 2 µg/ml (resistentes).

La serotipificación de *S. pneumoniae* se llevó a cabo en el Laboratorio Central de Salud Pública\*\*\*.

\*\*Neumonía neumocócica invasiva en niños hospitalizados. Uruguay 1998-2005. Presentado en el XII Congreso de SLIPE, Costa Rica, mayo de 2007.

\*\*\*Camou T, Palacio R, Hortal M. Laboratorio Central de Salud Pública. Montevideo. Uruguay. Programa OPS/SIREVA.

\*Sistema de Información Hospitalaria. El Centro Hospitalario Pereira Rossell en cifras.

Los datos se obtuvieron del sistema de registro informatizado del Laboratorio de Microbiología del CHPR y de las historias clínicas de los pacientes.

Se describe la susceptibilidad y el serotipo de las cepas sensibles y con una susceptibilidad disminuida.

Se comparan las siguientes características de los niños con neumonía por cepas sensibles y con una susceptibilidad disminuida: edad, comorbilidad, estado nutricional al ingreso y tratamiento antibiótico. Se compara la evolución de ambos grupos a través de la presencia de los siguientes criterios de gravedad: empiema, sepsis, shock séptico, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y muerte. Se compara, además, la duración de la estancia hospitalaria.

En la comparación de medias se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para comparar las variables discretas se utilizó el test de chi cuadrado de Pearson.

## RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de diciembre de 2005 se hospitalizaron 165 niños de 0 a 24 meses con neumonía bacteriana en los que se desarrolló *S. pneumoniae* en la sangre y se conoce su susceptibilidad a la penicilina. Estos niños representan el 86% del total de pacientes con neumonía neumocócica invasiva hospitalizados en ese período (n = 192). En 27 niños (14%) no fue posible determinar la CIM para la penicilina por razones técnicas.

Las cepas de *S. pneumoniae* fueron sensibles a la penicilina en 87 niños y con una susceptibilidad disminuida en 78. De estas últimas, 10 mostraron resistencia con CIM  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ : 2  $\mu\text{g/ml}$  (n = 7), 3  $\mu\text{g/ml}$  (n = 1), 4  $\mu\text{g/ml}$  (n = 1) y 8  $\mu\text{g/ml}$  (n = 1).

Se conoce el serotipo de 147 cepas: 89,6% de las sensibles (n = 78) y 88,4% de las cepas con una susceptibilidad disminuida (n = 69). En las cepas con una susceptibilidad disminuida, el serotipo predominante fue el 14. Los serotipos 14 y 5 fueron los que se asociaron con mayor frecuencia a la neumonía invasiva en este grupo de pacientes (tabla 1).

Las características de los niños se muestran en la tabla 2. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, la comorbilidad, el estado nutricional y el tratamiento antibiótico al ingreso.

La evolución medida por los criterios de gravedad mencionados no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 3).

En la tabla 4 se muestra el tiempo transcurrido hasta la muerte y las causas de la misma. En las primeras 48 h fallecieron 10 de los 15 niños. Tres niños fallecieron por infección intrahospitalaria. Cuando la muerte se vinculó a la neumonía, se produjo por sepsis (n = 3), shock séptico (n = 4) e insuficiencia respiratoria (n = 4). El resumen del informe de la necropsia realizada al niño restante expresa: neumonía extensa, empiema y obstrucción del tubo de dre-

TABLA 1. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* según la susceptibilidad a la penicilina

Serotipo	<i>S. pneumoniae</i> susceptible a la penicilina	
	Sensible (n = 78)	Susceptibilidad disminuida (n = 69)
5	26	0
3	7	0
19A	6	2
7F	5	0
1	9	2
14	6	59
6B	6	2
6A	3	0
Otros	10*	4**

\*19F (2), 12 (1), 18B (1), 22 (1), 4 (1), 8 (1), 9N (1), 9V (1), 11 (1).

\*\*12 (1), 23B (1), 9V (2).

TABLA 2. Características de la población (n = 165)

	<i>Streptococcus pneumoniae</i> susceptible a la penicilina		P
	Sensible (n = 87)	Susceptibilidad disminuida (n = 78)	
<b>Edad (meses)</b>			
Media	13,44 $\pm$ 6,04	13,52 $\pm$ 6,34	0,92
Mediana	14	13	
Rango	1-24	0-24	
<b>Comorbilidad*</b>			
Nº de niños (%)	5 (5,74)	4 (5,12)	0,86
<b>Estado nutricional</b>			
Eutrófico	62 (71,2%)	59 (75,6%)	0,52
Malnutrido	23 (26,4%)	16 (20,5%)	
Desconocido	2 (2,3%)	3 (3,8%)	
<b>Tratamiento con antibióticos</b>			
Ampicilina	68 (78,2%)	61 (78,2%)	0,99
Ampicilina + cefotaxima	6 (6,9%)	3 (3,8%)	
Ceftriaxona + vancomicina	5 (5,7%)	6 (7,7%)	
Ceftriaxona	4 (4,6%)	5 (6,4%)	
Otros	4 (4,6%)	3 (3,8%)	

\*Cardiopatía congénita, síndrome de Down, más de dos neumonías, inmunodeficiencia (sida).

TABLA 3. Evolución (n = 165)

	<i>Streptococcus pneumoniae</i> susceptible a la penicilina		P
	Sensible (n = 87)	Susceptibilidad disminuida (n = 78)	
Empiema	35 (40,2%)	30 (38,0%)	0,81
Sepsis	6 (6,9%)	7 (9,0%)	0,62
Shock séptico	4 (4,6%)	2 (2,5%)	0,77
AVM	15 (17,2%)	10 (12,8%)	0,42
Fallecimiento	9 (10,3%)	6 (7,7%)	0,55

AVM: asistencia ventilatoria mecánica.

TABLA 4. Fallecidos. Tiempo transcurrido y causa (n = 15)

Tiempo hasta el fallecimiento	<i>Streptococcus pneumoniae</i> susceptible a la penicilina	
	Sensible (n = 9)	Susceptibilidad disminuida (n = 6)
	Causa (n.º)	Causa (n.º)
1 día	Sepsis (1) Shock séptico (1) Insuficiencia respiratoria (1)	Sepsis (2) Shock séptico (1)
2 días	Sepsis (1) Insuficiencia respiratoria (2)	Insuficiencia respiratoria (1)
3 días	Shock séptico (1)	–
5 días	–	Complicación del drenaje de tórax* (1)
8 días	Infección intrahospitalaria por VRS (1)	–
18 días	–	Sepsis intrahospitalaria (1)
30 días	Infección intrahospitalaria por VRS y adenovirus (1)	–

\*Obstrucción del tubo de drenaje por parénquima pulmonar.  
VRS: virus respiratorio sincitial.

naje pleural por parénquima pulmonar. Sólo dos de los niños fallecidos presentaban una infección por cepas de *S. pneumoniae* resistentes con CIM de 2 µg/ml y de 3 µg/ml, correspondiendo, respectivamente, a la niña con la complicación del tubo de drenaje y a un niño con sepsis.

El promedio de duración de la estancia hospitalaria fue de 11,19 ± 8,14 y 12,58 ± 13,03 días en los niños con neumonía por *S. pneumoniae* sensible y con una susceptibilidad disminuida, respectivamente (p = 0,43).

## DISCUSIÓN

La neumonía bacteriana constituye uno de los principales problemas de salud pública en la población pediátrica de Uruguay, especialmente en los niños de nivel socioeconómico desfavorable. Es causa de muerte sobre todo en niños pequeños y genera una importante demanda al sistema de atención a la salud. Esta demanda deriva de la necesidad de hospitalizaciones, tratamiento antibiótico, cuidado intensivo, tratamiento quirúrgico y, en ocasiones, recursos diagnósticos de alto coste. A esto se agrega la repercusión nutricional y emocional sobre el niño y los trastornos que determina sobre el núcleo familiar.

El diagnóstico etiológico de la neumonía bacteriana se realiza a través del hallazgo del agente causal en sangre o líquido pleural, lo que se logra solamente en el 5-10 %

de los casos<sup>4,13,14</sup>. El principal agente de neumonía bacteriana en nuestro país es *S. pneumoniae*<sup>1</sup>.

En 1997 se estableció una guía para el tratamiento empírico de la neumonía bacteriana basado en la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos<sup>4</sup>. Sucesivas evaluaciones de la aplicación de esta guía han demostrado su utilidad y han permitido realizar ajustes frente a la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad, agente muy poco frecuente pero capaz de determinar cuadros especialmente graves<sup>1</sup>. Más del 90 % de las neumonías bacterianas en nuestro medio están causadas por *S. pneumoniae* si se considera su presentación clinicoradiológica y su evolución con el tratamiento protocolizado<sup>4,13,15</sup>.

La respuesta al problema de la neumonía bacteriana es su prevención mediante la aplicación de la vacuna antineumocócica, tal y como se ha demostrado en varias regiones del mundo<sup>16-20</sup>. Mientras no se incorpore esta medida al certificado esquema de vacunación, resulta imprescindible conocer los posibles factores del agente causal y del huésped responsables de las complicaciones y de las muertes, con vistas a la prevención secundaria.

La posible vinculación de la susceptibilidad disminuida a la penicilina con la mala evolución de los pacientes ha sido objeto de investigación<sup>21-25</sup>. La mayoría de los trabajos publicados incluyen poblaciones heterogéneas en cuanto a edad, nivel de atención, presencia de bacteriemia y plan de antibioterapia.

Este estudio se diseñó seleccionando a un grupo de niños menores de 2 años con neumonía neumocócica bacteriémica, hospitalizados en una institución en la cual más del 90 % de estos pacientes se tratan inicialmente de acuerdo con el protocolo que recomienda ampicilina para la neumonía presumiblemente neumocócica no séptica.

La comparación de los niños con neumonía por cepas de *S. pneumoniae* sensible y con una susceptibilidad disminuida a la penicilina demuestra que ambos grupos son iguales en lo referente a edad, comorbilidad, estado nutricional al ingreso y tratamiento empírico inicial.

No existieron diferencias significativas en la evolución de ambos grupos. El empiema, la sepsis y el shock séptico ocurrieron con igual frecuencia, así como la necesidad de AVM y la muerte.

Estos resultados permiten afirmar que la evolución de la neumonía neumocócica invasiva en este grupo de niños fue independiente de la susceptibilidad a la penicilina de *S. pneumoniae*.

Teniendo en cuenta la epidemiología de la NBAC en nuestro país y el alto grado de cumplimiento de la pauta de tratamiento empírico inicial recomendado<sup>4,13,15</sup>, se puede considerar que la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina no es un factor que influya en la evolución de la enfermedad.

Es necesario continuar investigando otras características del huésped o atributos de virulencia del microorganismo

que permitan comprender los factores que contribuyen a las distintas formas de gravedad de esta enfermedad.

Sin embargo, solamente la prevención primaria podrá dar respuesta a la enfermedad como problema prioritario de salud del país.

Hasta ahora, las vacunas antineumocócicas conjugadas disponibles incluyen serotipos como el 14, el que está asociado con más frecuencia a neumonías, pero no contienen los serotipos 1, 5 y 3, que también son causa importante de neumonía neumocócica en nuestro país<sup>1</sup>. Se espera que las futuras vacunas polisacáridicas conjugadas que ampliarán el número de serotipos o las preparadas con proteínas constituyan la respuesta a este problema<sup>16-28</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ferrari AM, Pérez MC, Martínez A, Algorta G, Chamorro F, Gualla MJ, et al. Evolución de la etiología de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. Uruguay 1998-2004. *Rev Chil Infect*. 2007;24:45-52.
- Hortal M, Algorta G, Bianchi I, Borthagaray I, Cestau T, Camou T, Castro M, et al. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. *Pneumococcus Study Group. Microb Drug Resist*. 1997;3:159-63.
- Klugman K. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:171-96.
- Pérez MC, Martínez O, Ferrari AM, Nairac A, Montano A, Rubio I, et al. Pneumonia. Standard case management in hospitalized children. Uruguay 1997-1998. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:283-9.
- Giachetto G, Pérez MC, Nanni L, Martínez A, Montano A, Algorta G, et al. Ampicillin and penicillin concentration in serum and pleural fluid of hospitalized children with community acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:625-9.
- Gutiérrez S, Stewart J, de Oliver N, Gandaro P, García C, Pérez MC, et al. Factores de riesgo de empiema pleural en niños uruguayos menores de 5 años. *Rev Chil Pediatr*. 2004;75:536-42.
- Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:885-90.
- Kaplan Sh L, Mason EO Jr. Management of infections due to antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11:628-44.
- Falco V, Alimirante B, Jordana Q, Calonge L, del Valle O, Pigrau C, et al. Influence of penicillin resistance on outcome in adult patients with invasive pneumococcal pneumoniae: Is penicillin useful against intermediately resistant strains? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:481-8.
- Ferrari AM, Nairac C, Peluffo L, Bello O. Neumonía bacteriana en Atención Pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 5ª ed. Montevideo: Oficina del Libro; 2005.
- Isenberg HD. *Clinical microbiology procedures handbook*. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1994.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 14th Informational Supplement NCCLS Document M100-S14. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2004.
- Pérez MC, Berrondo C, Giacometti M, de Miguel M, Pascale I, Algorta G, et al. Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74:6-14.
- Michelow IC, Olsan K, Lozano J, Pollin NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community acquired pneumonia. *Pediatrics*. 2004;113:701-70.
- Ferrari AM, Pérez MC, Ferreira A, Rubio I, Montano A, Lojo R, et al. An strategy for the management of hospitalized children with acute lower respiratory infections. *Rev Saúde Pública*. 2002;36:1-16.
- Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine. En: Plotkin SA, Oresteina WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Pennsylvania: Saunders; 2004. p. 589-624.
- Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Post-licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:485-9.
- Kaplan Sh L, Mason EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ. 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 disease. *Pediatrics*. 2004;113:443-9.
- Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel E, Barth R, et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*. 2004;114:755-76.
- Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Shith EO, Kaplan SL, et al. The changing face of pleural empyemas in children: Epidemiology and management. *Pediatrics*. 2004;113:1735-40.
- Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-non susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 1998;102:1369-75.
- Tan TQ, Mason OE, Wald ER, Barson WJ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*. 2002;110:1-6.
- Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al, and the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med*. 2000;160:1399-407.
- File MF. Appropriate use of antimicrobial for drug-resistant pneumonia: Focus on the significance of beta-lactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2002;34 Suppl 2:17-26.
- Moroney JF, Fiore AI, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, Jorgensen JH, et al. Clinical outcome of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*. 2001;33:797-805.
- Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al, Gambia Pneumococcal Vaccine Trial Group. Efficacy of nine valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139-46.
- Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, Baker S, Supan LA, Monahan CA, et al. Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2007;25:6164-6.
- Hausdorff WP. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine*. 2007;25:2406-12.