

50° Aniversario de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*Viviendo treinta años con el enemigo:
neumococos resistentes a los antibióticos
en la Argentina*Living thirty years with the enemy: antimicrobial
resistant pneumococci in Argentina**Vivendo trinta anos com o inimigo: pneumococos
resistentes aos antibióticos na Argentina*▶ Horacio Ángel Lopardo^{1a,b}, Sofía Fossati^{2c}

¹ Doctor en Ciencias Bioquímicas, Especialista en Microbiología Clínica.

² Bioquímica.

^a Cátedra de Microbiología Clínica, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

^b Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

^c Servicio de Bacteriología Clínica, Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas – ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina.

Este trabajo fue presentado parcialmente en el 18th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Foz d'Iguaçu, Brasil, marzo 11-15, 2012.



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

En la Argentina, los primeros neumococos no sensibles a penicilina (PNSP) se detectaron en 1981 en un hospital pediátrico de la ciudad de La Plata. Interesantemente, no se diseminaron a otros centros sino hasta 7 años después. Luego aumentaron desde un 17% en 1994 hasta un 43,2% en 1996, y permanecieron en esas cifras hasta la actualidad. Se observaron también cambios en la prevalencia de neumococos resistentes a penicilina (PRSP) (CIM \geq 2 μ g/mL) con picos a fines de la década del 90 y una reducción importante en los últimos años. Se supone que esta frecuencia decreciente de los PRSP pudo obedecer a cambios en la prevalencia de determinados clones cuyas alteraciones en las PBP no hubieran sido tan importantes como para comprometer su viabilidad. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de la mano con la resistencia a penicilina, en términos de CIM. No obstante, si se tienen en cuenta sus diferentes puntos de corte, la resistencia a estos antibióticos en la actualidad es despreciable. La resistencia a macrólidos creció desde cero a 20% entre 1990 y 2010-2011. El fenotipo M (gen *mefA/E*) es el prevalente. En la mayoría de los trabajos se registraron altos porcentajes de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol y más moderados respecto de tetraciclina. Se describieron pocos neumococos resistentes a cloranfenicol y casi ninguno con resistencia a rifampicina o fluoroquinolonas.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* * resistencia * antibióticos

Summary

In 1981, the first penicillin-non-susceptible pneumococci (PNSP) were isolated at a pediatric hospital in La Plata, Argentina. They only spread to other centres after 7 years. Then, PNSP increased from 17.0% in 1994 to 43.2% in 1996, remaining almost constant up to date. Changes were also observed in rates of penicillin-resistant pneumococci PRSP (MIC \geq 2 μ g/mL), with peaks at

the end of 90's and with almost their absence during recent years. It is supposed that the decreasing frequency of PRSP may obey to changes in prevalence of particular clones with less fitness cost due to having fewer alterations in their PBPs. Resistance to third generation cephalosporins ran in parallel with resistance to penicillin regarding the MICs. However, taking into account their different relative breakpoints, percentages of cefotaxime resistant pneumococci are negligible now in Argentina. Resistance to macrolides increased from zero to 20% between 1990 and 2010-2011. M phenotype (*mefA/E*, gene) is prevalent among these erythromycin resistant pneumococci. High rates of cotrimoxazole-resistant *S. pneumoniae* have been described in most series, while tetracycline-resistant remain moderate. A few isolates resistant to chloramphenicol and almost none resistant to rifampicin or fluoroquinolones were found among pneumococci in Argentina.

Key words: *Streptococcus pneumoniae* * resistance * antibiotics

Resumo

Na Argentina, os primeiros pneumococos não sensíveis à penicilina (PNSP) foram detectados em 1981 num hospital pediátrico da cidade de La Plata. Interessantemente, não se disseminaram para outros centros senão até 7 anos depois. Mais tarde aumentaram de 17% em 1994 até 43,2% em 1996, e permaneceram nessas cifras até a atualidade. Foram observadas também alterações na prevalência de pneumococos resistentes à penicilina (PRSP) (CIM \geq 2 μ g/mL) com picos em finais da década de 90 e uma redução importante nos últimos anos. Supõe-se que esta frequência decrescente dos PRSP pôde obedecer a mudanças na prevalência de determinados clones cujas alterações nas PBP não tivessem sido tão importantes como para comprometer sua viabilidade. A resistência à cefalosporinas de terceira geração foi junto com a resistência à penicilina, em termos de CIM. Não obstante, se forem considerados seus diferentes pontos de corte, a resistência a esses antibióticos na atualidade não é levada em conta. A resistência a macrólidos cresceu de zero a 20% entre 1990 e 2010-2011. O fenótipo M (gen *mefA/E*) é o prevalente. Na maior parte dos trabalhos foram registrados altos percentuais de resistência a trimetoprima-sulfametoxazol e mais moderados a respeito de tetraciclina. Foram descritos poucos pneumococos resistentes a cloranfenicol e quase nenhum com resistência à rifampicina ou fluoroquinolonas.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae* * resistência * antibióticos

Introducción

En 1944 Tillet *et al.* describieron la eficacia de la penicilina en la recuperación de pacientes que sufrían de neumonía neumocócica, ya sea bacteriémica como no bacteriémica. El impacto de la terapia con penicilina fue enorme al reducir la tasa global de mortalidad a 5-8% (1). Previamente, en 1943, Schmidt y Sessler describieron algunas variantes de neumococo con mayor resistencia a la penicilina en experimentos *in vivo* y, dos años más tarde, Erikssen realizó estudios similares *in vitro* (1). En 1965 se descubrieron los primeros neumococos con sensibilidad reducida a la penicilina aislados de pacientes en los EE.UU. (2). Otros reportes esporádicos fueron publicados en Australia y Nueva Guinea (3) (4), pero el primer brote de neumococos multirresistentes ocurrió en Sudáfrica al final de la década del 70, con aislamientos que mostraban concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de penicilina mayores de 4 μ g/mL (5).

Unos pocos años después, en 1981, se aislaron los primeros neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina (PNSP) en la Argentina, hecho que ocurrió en el Hospital de niños Sor María Ludovica de La Plata (6). A partir de entonces, durante los siguientes siete años, estos neumococos permanecieron en dicho hospital sin diseminarse a otros centros, ni siquiera a los de la misma

ciudad. Luego se fueron aislando primero de hospitales pediátricos y más tarde, promediando la década del 90, de hospitales generales.

Al igual que la resistencia a penicilina, la resistencia a cefotaxima en *Streptococcus pneumoniae* también está mediada por modificaciones en varias proteínas ligadoras de penicilina (PBP, del inglés: *penicillin-binding proteins*), como la PBP 2X y la PBP 1A (7). Ese tipo de resistencia fue causa de fallas terapéuticas en casos de meningitis neumocócica (8). Durante la década del 90 se aislaron con frecuencia neumococos resistentes a cefotaxima en la Argentina, pero en los últimos 10 años los porcentajes descendieron dramáticamente (ver más adelante).

La resistencia a eritromicina en *S. pneumoniae* por primera vez se reportó en Canadá y en los EE.UU. (9) (10). Esos neumococos también eran resistentes a lincomicina (10). Más tarde se detectaron en Sudáfrica durante el brote de neumococos multirresistentes al final de la década del 70 (5). En los 90 los neumococos resistentes a eritromicina (ERSP) se convirtieron en un problema creciente en distintas áreas geográficas del mundo (11-13), a excepción de la Argentina, donde se aislaban solo raramente (ver más adelante).

Las nuevas fluoroquinolonas, con actividad aumentada sobre gram positivos, aparecieron como una alternativa útil para el tratamiento de infecciones neumocócicas.

cólicas, especialmente en casos de infecciones mixtas. Aunque la resistencia a estas drogas permanece baja en la Argentina, varias publicaciones dan cuenta de su crecimiento en otros países (14).

El objetivo de esta revisión fue describir la evolución de los neumococos resistentes a los antibióticos en la Argentina durante 30 años: de 1981 a 2011.

Métodos

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se revisaron todas las publicaciones con las palabras clave "*Streptococcus pneumoniae*" y "Argentina" utilizando la base de datos de *Pub Med* y *Lilacs*. También se revisaron libros de resúmenes disponibles de congresos argentinos buscando estudios de prevalencia local o nacional de resistencia a los antibióticos en *S. pneumoniae* entre 1981 y 2011. También se utilizaron otros estudios presentados en congresos internacionales, pero sin aplicar un método de búsqueda sistemático.

MÉTODOS UTILIZADOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS

En diferentes trabajos se realizaron estudios de tamizaje por difusión con discos de oxacilina como subrogante para determinar la sensibilidad o "no sensibilidad" a la penicilina. En otros se determinó la CIM de penicilina por macrodilución en caldo, por método de dilución en agar o el halo de inhibición por difusión con discos de otros antibióticos siguiendo las recomendaciones del CLSI (15). En otros casos, se empleó también un método epsilométrico para determinar la CIM (Etest^(R), Biomérieux Argentina).

Para comparar los resultados más recientes de sensibilidad a penicilina con los más antiguos, a menos que se indicase lo contrario, se consideraron solo los puntos de corte actualmente recomendados por el CLSI para la

penicilina V oral [$\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$ = S (sensible), $0,125-1 \mu\text{g/mL}$ = I (intermedio), $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ = R (resistente)] (16). Para cefotaxima se eligieron los puntos de corte para meningitis ($\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$ = S, $1 \mu\text{g/mL}$ = I, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ = R), y para amoxicilina, los únicos establecidos por el CLSI ($\leq 2 \mu\text{g/mL}$ = S, $4 \mu\text{g/mL}$ = I, $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ = R).

Tomando en cuenta que se ha descrito que las cepas con sensibilidad intermedia a eritromicina presentaban genes que codificaban mecanismos de resistencia, para el propósito de esta revisión serán considerados dentro de las resistentes (16).

La serotipificación fue realizada principalmente por el método de Quellung en el Centro de Referencia Nacional: Servicio de Bacteriología Clínica, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires.

Se excluyeron aquellos estudios que incluían un escaso número de cepas (menos de 20), aquellos que presentaban información repetida, aquellos que presentaban resultados en forma confusa o limitada y aquellos cuyos datos se consideraron no significativos

Revisión de la literatura

RESISTENCIA A LA PENICILINA

El primer aislamiento de un PNSP en la Argentina ocurrió en 1981 en un hospital pediátrico de la ciudad de La Plata (Hospital de Niños Sor María Ludovica) (6). Durante la década de los 80 el aislamiento de PNSP aumentó en el mismo hospital en que fueron descubiertos. En 1984, representaron el 72% de los neumococos aislados de vías respiratorias y el 13% de los obtenidos de líquido cefalorraquídeo (LCR), líquidos pleurales o de hemocultivos (Tabla Ia) (6) (18) (19). Mientras tanto, estos neumococos no se aislaban de infecciones de adultos de la misma ciudad ni de niños o adultos de otras ciudades argentinas. Recién en 1988 se detectaron neumococos con sensibilidad intermedia (PISP) en el Hospital de Pediatría "Prof.

Tabla I. Resistencia a penicilina de neumococos obtenidos de muestras de sangre, líquidos de punción y muestras del tracto respiratorio inferior de niños argentinos.

Tabla Ia. Resistencia* a penicilina de neumococos obtenidos de niños internados en el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Referencias	Número de aislamientos	PNSP (%)	Tipo de infección	Período
18 Altschuler 1987	100	11 (11,0)	Inv	1984
18 Altschuler 1987	138	12 (8,7)	Inv + LCR	1984
18 Altschuler 1987	23	17 (73,9)	TRI	1984
19 Altschuler 1992	71	8 (11,3)	Inv	1990
19 Altschuler 1992	106	61 (57,5)	TRI	1990
6 Altschuler 1998	146	32 (21,9)	Todas	1993-95
6 Altschuler 1998	71	19 (26,8)	S	1993-95

* No sensibilidad por difusión con discos de oxacilina.

PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, Inv = infecciones invasivas, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior, S = sangre.

Dr. Juan P. Garrahan”, un hospital pediátrico de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires (16% de todos los neumococos aislados en ese hospital) (17). El primer neumococo resistente a penicilina (PRSP) (CIM \geq 2 μ g/mL) a excepción de los de La Plata se detectó en ese mismo

hospital en 1991 y, a partir de entonces, tanto PISP como PRSP se diseminaron a otros centros pediátricos (Tablas Ia, Ib, Ic y II) (6) (17-57). Durante 1994 los PNSP (tanto PRSP como PISP) comenzaron también a aislarse a partir de muestras clínicas de pacientes adultos, principalmente

Tabla Ib. Resistencia a penicilina de neumococos obtenidos de pacientes internados en hospitales de niños de la Ciudad de Buenos Aires.

Referencia	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipo de infección	Período
20 Paganini 2000	109	ND	ND	12 (11,0)	SPP	1996-8
21 Berenstein 1993	89	0	2 (2,2)	2 (2,2)	Todas	1991-93
22 Bakir 2001	274	38 (13,9)	49 (17,9)	87 (31,8)	Inv	1993-99
23 Lopardo 1994	181	21 (11,6)	8 (4,4)	29 (16,0)	Todas	1992-1994
24 Logarzo 1997	34	2 (5,9)	5 (14,7)	7 (20,0)	Inv	1993-1995
26 Rosanova 2002	55	ND	ND	21 (38,0)	Inv	1999-2001
25 Reijtman 2011	89	32 (35,9)	2 (2,2)	34 (38,1)	Inv	2009-2010

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, SPP = supuraciones pleuropulmonares, Inv = infecciones invasivas, ND = no determinado.

Tabla Ic. Resistencia a penicilina de neumococos obtenidos de niños internados en hospitales de otras ciudades diferentes de Buenos Aires o La Plata.

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipo de infección	Ciudad	Período
27 Martínez 2013	189	ND	ND	61 (32,3)	Inv	Posadas	2005-2012
28 Mayoral 2000	92	16 (17,4)	11(12,0)	27 (29,4)	Inv	Santa Fe	1993-1999
30 Mayoral 2000	31	9 (29,0)	2 (6,5)	11 (35,5)	Inv	Santa Fe	1997-1998
31 Mayoral 2002	35	5 (16,0)	0	5 (16,0)	Inv	Santa Fe	2000-2001
29 Mayoral 2008	76	14 (18,4)	2 (2,6)	16 (21,0)	Inv	Santa Fe	2003-2005
32 Ezcurra 2010	140	22 (15,7)	1(0,7)	23 (16,4)	Inv	Santa Fe	2000-9
32 Ezcurra 2010	110	12 (10,9)	0	12 (10,9)	S, SPP	Santa Fe	2000-2009
33 Badano 1999	138	25 (18,1)	2(1,4)	27 (19,5)	Todas	Rosario	1994-98
35 López Papucci 2006	ND	(12,8)	(1,2)	(14,0)	Inv	Rosario	1996-2005
36 Ernst 2002	234	52 (22,3)	12 (5,1)	64 (27,4)	Inv	Rosario	1994-2001
34 Badano 2004	34	3 (8,8)	1 (2,9)	4 (11,7)	Inv	Rosario	2001-2004
37 Glatstein 1999	96	ND	ND	23 (22,0)	N Bact	Córdoba	Before 1999
40 Tregnaghi 2006	153	33 (21,6)	11 (7,2)	44 (28,8)	Inv	Córdoba	2000-2002
38 Tregnaghi 2002	73	17 (23,3)	5 (6,8)	22 (30,1)	Inv	Córdoba	1999-2000
39 Tregnaghi 2004	71	16 (22,5)	5(7,1)	21 (29,6)	Inv	Córdoba	2000
39 Tregnaghi 2004	60	16 (26,7)	6 (10,0)	22 (36,7)	Inv	Córdoba	2001
39 Tregnaghi 2004	48	13 (27,1)	1 (2,1)	14 (29,2)	Inv	Córdoba	2002
41 Nadeo 1996	69	ND	ND	2 (2,9)	ND	San Rafael	ND
42 Vergani 1999	67	10 (14,9)	3 (4,5)	13 (19,4)	Todas	San Rafael	1997-1998
43 Tuduri 1998	41	5 (12,2)	12 (29,3)	17 (41,5)	Todas	San Martín	1995- 1998
44 Ciriaci 2003	65	8 (12,3)	8 (12,3)	16 (24,6)	Inv	Mar del Plata	1999 -2002
45 Tamusch 2003	38	2 (5,3)	4 (10,5)	6 (15,8)	Inv	Santa Fe	1993-2003
47 Grenón 2001	80	12 (15,0)	15 (18,7)	27 (33,7)	Inv	Posadas	1998-2000
48 Grenón 2005	101	18 (17,8)	22 (21,8)	40 (39,6)	Inv	Posadas	1998-2001
49 Grenón 2008	73	16 (21,9)	12 (16,4)	28 (38,3)	Inv	Posadas	2004-2006
46 Pegels 1995	38	ND	ND	7 (18,4)	TRI + S	Posadas	1993-1994

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, S = sangre, SPP = supuraciones pleuropulmonares, Inv = infecciones invasivas, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior, N Bact = neumonía bacteriémica, ND = no determinada.

Tabla II. PNSP obtenidos de LCR de pacientes pediátricos.*

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Ciudad	Período
18 Altschuler 1987	38	ND	ND	1 (2,6)	La Plata	1984
19 Altschuler 1992	20	ND	ND	1 (5,0)	La Plata	1990
17 Altschuler 1998	44	ND	ND	7 (15,9)	La Plata	1993-1995
50 Altschuler 2000	25	ND	ND	4 (16,0)	La Plata	1996-1998
51 Abate 2002	77	15 (19,5)	1 (1,5)	16 (21,0)	Mendoza	1992-2001
52 López Papucci 2004	ND	(6,6)	0	(6,6)	Rosario	1996-2004
32 Ezcurra 2010	30	10 (33,3)	1 (3,3)	11 (36,6)	Santa Fe	2000-2009
53 Gamarra 2001	34	4 (11,8)	1 (2,9)	5 (14,7)	Buenos Aires	1995-2001
29 Mayoral 2008	19	ND*	ND	2 (10,5)	Santa Fe	2003-2005
54 Rial 1995	156	0	0	0	Buenos Aires	1989-1994
55 Ceinos 2004	130	ND*	7 (5,4)	7 (5,4)	Buenos Aires	1992-1995
55 Ceinos 2004	88	ND*	9 (10,2)	9 (10,2)	Buenos Aires	1996-2003
57 Berberian 2004	ND	ND*	(13,0)	(13,0)	Buenos Aires	1993-2003
56 Berberian 2012	40	ND*	10 (25,0)	10 (25,0)	Buenos Aires	1999-2002
56 Berberian 2012	35	ND*	5 (14,3)	5 (14,3)	Buenos Aires	2003-2006
56 Berberian 2012	36	ND*	2 (5,6)	2 (5,6)	Buenos Aires	2007-2010

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada.

* Los puntos de corte actuales del CLSI para meningitis no consideran la categoría intermedia, por lo que los porcentajes de PNSP en realidad son porcentajes de Resistencia.

VIH(+) (17). Hacia 1995 la frecuencia de PNSP era casi idéntica en niños de la ciudad de La Plata y de Buenos Aires, e incluso en adultos de un hospital general de la Ciudad de Buenos Aires: 28,3%, 26,3% y 28,6% respectivamente, aunque los PRSP predominaban sobre los PISP solo en los hospitales pediátricos (17). El programa WHO-NET Argentina, entre 1281 neumococos, reportó un incremento de 11,4% a 44,3% de PNSP (por resistencia a oxacilina) entre 1993 y 1998. Los primeros PNSP detectados en otras provincias fueron los descritos por Littvik *et al.* en Córdoba, antes de 1990 (58). Posteriormente se observaron en Santa Fe (1993-95), con 22% de PRSP (29), entre 1993 y 1994 en Posadas, Misiones (46), después de 1994 en Rosario (33) (36), y en 1996 en San Rafael, Men-

doza (41). Estos estudios incluían tanto pacientes pediátricos como adultos (Tablas Ic, IIIa, y IIIb) (27-49) (58-69). Los PRSP parecen ser más prevalentes en niños que en adultos (Tablas Ia, Ib, Ic, II, IIIb, IVa y IVb), aunque la comparación en algunos casos es difícil de establecer por razones geográficas y temporales. En un centro en que se pudieron comparar, esos porcentajes presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$): 41,5% (29,3% de PRSP) para niños y 15,6% (10,4% de PRSP) para adultos (43).

Datos nacionales de SIREVA obtenidos entre 1994 y 2007 fueron presentados por Regueira *et al.* en un congreso internacional (87) y publicados más tarde por Ruvinsky *et al.* (86). Estos son los datos correspondientes a la Argentina de un programa implementado por la

Tabla III. Resistencia a la penicilina de neumococos obtenidos de sangre, líquidos de punción, LCR y muestras del tracto respiratorio inferior en pacientes de ciudades distintas de Buenos Aires.

Tabla IIIa. Hospitales generales (incluyen tanto niños como adultos).

Referencias.	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipo de infección	Ciudad	Período
58 Littvik 1990	29	3 (10,3)	0	3 (10,3)	Todas	Córdoba	Antes de 1990
46 Pegels 1995	38	ND	ND	7 (18,4)	TRI + S	Posadas	1993-1994
59 Gentile 2007	188	ND	ND	4 (2,1)	N Bact	Tandil	1996-2006
43 Tuduri 1998	137	10 (7,3)	22 (16,0)	32 (23,3)	Todas	San Martín	1995-1998
60 Nagel 2006	187	13 (6,9)	1 (0,5)	14 (7,4)	Todas	Santa Fe	2003-2006

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada. N Bact = neumonía bacteriémica, S = sangre, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior.

Tabla IIIb. Hospitales generales (solamente adultos).

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipo de infección	Ciudad	Período
61 Saab 1984	47	0	0	0	TRI	Tucumán	Antes de 1984
62 Salomón 2007	100	0	0	0	N Bact	Mendoza	1989-2007
43 Tuduri 1998	96	5 (5,2)	10 (10,4)	15 (15,6)	Todas	San Martín	1995-1998
63 Gentile 2004	129	ND	ND	5 (4,0)	N Bact	Tandil	1995-2003
64 Bogado 1998	50	8 (16,0)	12 (24,0)	20 (40,0)	TRI	Rosario	1996-1997
65 Fernández L 2008	51	0	7 (13,7)	7 (13,7)	N Bact	Rosario	1998-2007
66 López T 2007	81	ND	ND	5 (6,2)	Inv	Córdoba	2005-2006
67 Salamone 2006	78	4 (5,0)	0	4 (5,0)	N Bact	Paraná	1998-2006
68 De Wouters 1998	83	5 (6,0)	2 (2,4)	7 (8,4)	Inv	Mar del Plata	1996-1997
69 Gordovil 2007	39	0	0	0	LCR	Mar del Plata	1997-2007

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada. Inv = Infecciones invasivas, N Bact = neumonía bacteriémica, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior.

Tabla IV. Resistencia a la penicilina de neumococos obtenidos de muestras de sangre, de líquidos de punción (incluyendo LCR) y del tracto respiratorio inferior de pacientes de la Ciudad de Buenos Aires.

Tabla IVa. Hospitales generales de Buenos Aires (incluyen tanto niños como adultos).

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipo de infección	Período
70 Famiglietti 1991	31	0	0	0	S	1983-1990
71 Torales 1992	230	ND	ND	11 (4,8)	Todas	1987-1991
72 Rey Kelly 2000	84	ND	ND	31 (36,6)	S	1996-1999
73 Francioni 1997	136	18 (13,2)	16 (11,8)	34 (25,0)	Inv	1995-1996
75 Sarachian 1998	190	27 (14,2)	9 (4,8)	36 (19,0)	Todas	1997-1998
74 Lachat 2004	31	3 (9,7)	1 (3,1)	4 (12,8)	Inv	2003-2004
76 Bianchini 1984	102	0	0	0	Todas	1982-1984
77 Quinteros 2001	827	292 (35,3)	22 (2,7)	314 (38,0)	TRI	1995-2001
78 Altclas 2004	107	ND	ND	22 (21,0)	S	1993-1998
79 Quinteros 2007	216	25 (11,6)	8 (3,7)	33 (15,3)	LCR	1995-2007

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada. Inv = Infecciones invasivas, S = sangre, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior.

Tabla IVb. Hospitales generales de Buenos Aires (solamente adultos).

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipo de infección	Período
80 Mensa 2004	23	5 (22,7)	1 (4,3)	6 (27,0)	N Bact	2000-2002
81 Couto 2006	42	ND	ND	5 (12,0)	CSF	2000-2005
82 Bello 2006	49	0	0	0	Inv	2003-2006
83 Testou 2007	46	4 (8,5)	3 (6,4)	7 (14,9)	S	1998-2005
84 Otheguy 2000	83	8 (9,6)	9 (10,8)	17 (20,4)	TRI	1999
85 Coco 2010	468	0	0	0	Todas	2007-2009

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada, Inv = infecciones invasivas, S = sangre, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior, N Bact = neumonías bacteriémicas.

Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) y destinado a la vigilancia de los agentes bacterianos responsables de neumonía y meningitis en niños menores de 6 años de seis países latinoamericanos. Se reportaron PNSP en 728 de 2196 (33,2%) aislamientos en todo el período (20,7% PISP, 12,5% PRP) y se vio un aumento significativo desde 17,0% en 1994 hasta 43,2%, en 1996.

Este porcentaje permaneció más o menos constante durante varios años hasta que declinó a 25,6% entre 2006 y 2007 (86) (Figura 1). En ese estudio no se detectaron neumococos con CIM de penicilina mayores de 4 µg/mL y se observó que los PNSP fueron aislados con más frecuencia a partir de niños menores de 2 años de edad (86). Los serotipos que presentaron sensibilidad

disminuida a la penicilina fueron el 14 (75,3%), el 6B (7,3%), el 19A (48,7%), el 23F (30,1%), el 9V (28,2%), el 19F (22,4%), el 9N (10,3%) y el 6A (7,3%) (86). A pesar de haberse logrado una reducción significativa de los serotipos vacunales en menores de 2 años de edad, después de la introducción de la vacuna PCV13 al Calendario Nacional en enero de 2012, no se verificaron grandes diferencias en relación a la resistencia entre el período pre y el posvacunal, 2010-2011 y 2013, respectivamente: (penicilina CIM \geq 0,12 mg/L 38%/29%; eritromicina 32%/31%, tetraciclina 19%/32% y trimetoprima-sulfametoxazol 35%/45%) (88).

Se realizaron estudios multicéntricos en adultos que arrojaron porcentajes de PNSP de 4,6% a 23,5% (Tabla Va). En niños con neumonía, se reportaron valores bajos de PNSP en 1993 (7,9%) pero en poco tiempo repuntaron primero a 21,5% entre 1995 y 1996 y luego a 35,1% en 1998, para descender a alrededor de 18%, cifra que se mantuvo hasta 2003 (97) (Tabla Vb). Los mayores porcentajes de PNSP se encontraron en muestras de portación nasofaríngea entre 2007 y 2008 (Tabla Vb).

Un estudio de epidemiología molecular basado en electroforesis en campos pulsantes (PFGE, del inglés:

Tabla V. Resistencia a la penicilina de neumococos obtenidos de estudios multicéntricos.

Tabla Va. Resistencia a la penicilina de neumococos obtenidos solamente de adultos o de adultos y niños.

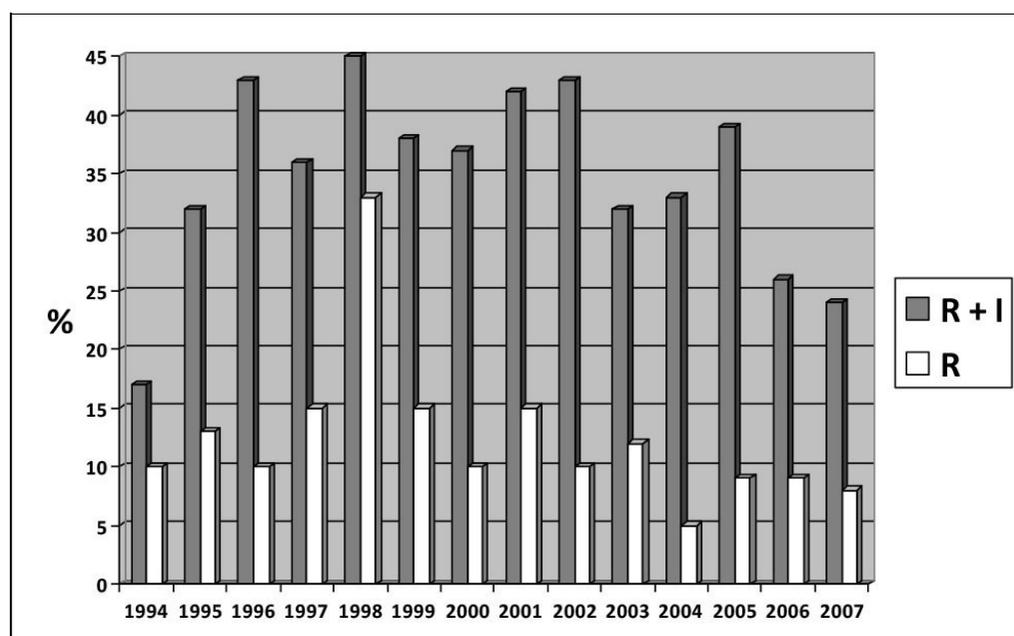
Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipos de infección	Edades	Período
92 Nacinovich 2005	187	ND	ND	13 (7,0)	Inv	Adultos	2000-2002
93 Acosta Gnass 2006	259	ND	ND	12 (4,6)	N Bact	Adultos	1998-2005
94 Casellas 2000	116	22 (19,2)	5 (4,3)	27 (23,5)	TRI	Todas	1997-1998
95 Lopez 2000	147	26 (17,7)	6 (4,1)	32 (21,8)	Todas	Todas (4 centros)	1998-1999
96 Radice 2004	425	ND	ND	75 (17,6)	Todas	Adultos	2002-2003 (23 centros)

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada, Inv = infecciones invasivas, TRI = infecciones del tracto respiratorio inferior, N Bact = neumonías bacteriémicas

Tabla Vb. Resistencia a la penicilina de neumococos obtenidos solamente de niños.

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Tipos de infección	Edades	Período
99 Pace 2000 30 centros 3 provincias	88	10 (11,3)	7 (8,0)	17 (19,3)	Inv	\geq 6 a	1997-1999
		(16,9)	(21,9)	(38,8)		\leq 5 a	
100 Pace 2000	NA	(14,0)	(16,7)	(30,7)	Inv	\leq 5 a	1993-1999
98 Gentile 2009 7 ciudades	415	150 (36,1)	19 (4,6)	169 (40,7)	Port	N	2007-2008
101 Ruvinsky 2004 34 centros	1288	(16,0)	(16,1)	(32,1)	Inv	N	1993 -2000
97 Pace 2004 41 centros 27 ciudades	848	ND	ND	7,9 21,5 35,1 18,7 14,4 18,2	Inv	N	1993-1994 1995-1996 1997-1998 1999-2000 2001-2002 2003
86 Ruvinsky 2010	2196	(20,7)	(12,5)	728 (33,2)	Inv	N	1994-2007
102 Fossati 2012	202	ND	ND	27,2%	LCR	N	2008-2011
102 Fossati 2012	820	(27,7)	(6,8)	(34,5)	Inv excepto LCR	N	2008-2011
103 Corso 2012	362	ND	ND	98 (27,1)	Inv	N	2007-2008

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada, Inv = infecciones invasivas, N = niños (0 a 15 años), Port = portación nasofaríngea. NA = no disponible.



R + I = Neumococos resistentes y con sensibilidad intermedia a la penicilina (CIM \geq 0,125 μ g/mL)
 R = Neumococos resistentes a la penicilina (CIM \geq 2 μ g/mL)

Figura 1. Evolución de la frecuencia de neumococos resistentes y con sensibilidad intermedia a la penicilina aislados a partir de muestras significativas de pacientes pediátricos con infecciones invasivas entre 1994 y 2007 en la Argentina. Gráfico tomado de un estudio de vigilancia latinoamericana de la resistencia a los antibióticos de los neumococos aislados de niños (Proyecto SIREVA) (86).

pulse field gel electrophoresis) indicó que una variante S14V del clon internacional Spain^{9V}-3 era el predominante entre los PNSP en la Argentina (89). Otro estudio reveló que el Spain^{9V}-3 mostró una prevalencia mayor del 80% en Argentina y Uruguay y que presentaba CIM de penicilina \geq 1 μ g/mL (90). Una caracterización molecular detallada de otra variante de serotipo (Cordoba S14V) del clon Spain^{9V}-3 reveló que este clon era el predominante entre los neumococos aislados de la región central de la Argentina. Éste se diferencia de las cepas uruguayas y del clon S14V europeo por sus diferentes perfiles ST y secuencias *pbp1a* (91).

RESISTENCIA A LA PENICILINA EN NEUMOCOCOS AISLADOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La no sensibilidad a penicilina (actualmente considerada resistencia) fue descrita por primera vez en la Argentina en neumococos aislados durante la década de los 80 en La Plata. Su frecuencia creció desde 2,6-5% entre 1984 y 1990 hasta 16% entre 1993 y 1998 (6) (17-19) (50). En Buenos Aires, Mendoza y Rosario, los PNSP aparecieron recién en la década de los 90 en neumococos aislados de pacientes con meningitis, y rápidamente alcanzaron porcentajes elevados: 10-20% (51-57) (Tabla II). En Santa Fe representaron el 36,6% de los neumococos aislados de infecciones invasivas entre 2000 y 2009 (32). Considerando solo los aislamientos

obtenidos de LCR, en un hospital pediátrico de Buenos Aires, la frecuencia de PNSP fue nula entre 1989 y 1994 (54), mientras en otro similar de la misma ciudad se observaron valores diferentes, aunque ligeramente sesgados en el tiempo: 5,4% entre 1992 y 1995 (55). En ese mismo hospital, Berberian *et al.* describieron un 25% de PNSP entre 1999 y 2002, un 14,3% entre 2003 y 2006 y un 5,6% en el período 2007-2010 (56) (Tabla II).

En Mendoza, Abate *et al.* encontraron 21% de PNSP en un estudio de 10 años (1992-2001) (51). En el único estudio de neumococos provenientes del SNC realizado en adultos, Couto *et al.* (81) detectaron 12% de PNSP entre 2000 y 2005.

Con los nuevos puntos de corte que se diferencian de los anteriores en los casos de meningitis y otras infecciones invasivas se puede decir que según datos del programa WHONET Argentina correspondientes a los años 2012 – 2013 (por fuera de esta revisión), la resistencia a penicilina era de 24,3% (meningitis) y la sensibilidad intermedia (CIM = 4 μ g/mL) era de 0,2% (tratamiento parenteral en sitios no meníngeos) (Curso A, comunicación personal). Para revisar datos actualizados y discriminados por edades se sugiere consultar las siguientes fuentes:

<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2016/06/INVASIVE-PNEUMOCOCCAL-DISEASE-IPD-IN-ARGENTINA-EARLY-IMPACT-OF-13-VALENT-PNEUMOCOCCAL-CONJUGATE-VACCINE-PCV13-IN-PEDIATRIC-POPULATION.pdf>

<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2016/06/Streptococcus-pneumoniae-serotypes-and-antimicrobial-resistance-beginning-of-the-National-Surveillance-Program-in-adults-with-invasive-pneumococcal-disease-IPD-in-Argentina.pdf>

RESISTENCIA A LA PENICILINA EN NEUMOCOCOS AISLADOS DE PACIENTES CON OTITIS MEDIA AGUDA (OMA)

Hay pocos datos no sesgados de resistencia a los antibióticos en neumococos aislados de otitis media y en especial en la Argentina. La mayoría de ellos se describen en la Tabla VI (104-115). Los más representativos son los dos realizados en ambos hospitales de alta complejidad de la Ciudad de Buenos Aires (104) (105) (113-115).

En uno de esos hospitales (Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez) se encontraron unos pocos neumococos con sensibilidad disminuida en 1989. Luego, entre 661 aislamientos obtenidos en un período de 13 años se detectó un 38,6% de PNSP (n = 255) (104) (105) (112). Durante un período incluido en el anterior, sorprendentemente el porcentaje de PNSP informado fue excesivamente elevado (80,2%). Probablemente se haya tratado de un error de imprenta o quizás sea que este

porcentaje corresponda a sensibilidad en lugar de resistencia (106).

En el otro centro de la Ciudad de Buenos Aires (Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan), se realizó un estudio de 10 años (1999-2008). Más de 40% de PNSP se observaron en 1999 (40,7%), con 15,1% de aislamientos resistentes.

Los porcentajes de PNSP cayeron a valores entre el 24% y el 35% y los PRSP a cifras despreciables (entre 0 y 4%). La menor prevalencia de PNSP se registró en 2003 (16,7%) (Figura 2) (114). En otro trabajo de 15 meses realizado entre 2009 y 2010 en el mismo hospital, se encontró un 30,2% de PNSP y un 1,5% de PRSP en niños inmunocompetentes con su primer episodio de OMA no supurada (113).

Datos obtenidos en un hospital pediátrico de Córdoba mostraron que los PNSP decrecieron desde 33,7-40,5% (1995-1997) a 22,3% (2001-2004) y luego, aumentaron nuevamente a un 53,3% (2005-2008) (107-111).

En otro estudio, focalizado especialmente hacia el serotipo 19A, se encontraron 7/15 neumococos de este serotipo en el oído medio por timpanocentesis que tenían sensibilidad reducida a la penicilina (CIM \geq 0,12 μ g/mL), lo cual representaba un 18,4% de todos los PNSP aislados de oído medio (116).

Tabla VI. Resistencia a la penicilina en neumococos obtenidos de pacientes pediátricos con otitis media aguda.

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Ciudad	Período
104 Vazquez 2006	610	ND	ND	234 (38,4)	Buenos Aires	1994-2005
105 Vazquez 2009	661	ND	ND	255 (38,6)	Buenos Aires	1994-2007
106 Hausdorff 2002	86	ND	ND	69 (80,2)	Buenos Aires	1996-2000
108 Comisso 2000	74	12 (16,2)	18 (24,3)	30 (40,5)	Córdoba	1996-1997
107 Comisso 2006	76	ND	ND	17 (22,3)	Córdoba	2001-2004
109 Comisso 2009	45	22 (48,9)	2 (4,4)	24 (53,3)	Córdoba	2005-2008
110 Montanaro 1998	98	14 (14,3)	19 (19,4)	33 (33,7)	Córdoba	1995-1997
111 Berruezo 2008	57	31 (54,4)	1 (1,7)	32 (54,1)	Córdoba	2005-2008
112 Devoto 1989	18	ND (CIM 0,02 - 1)	0	ND	Buenos Aires	Antes de 1989
113 Sommerfleck 2012	129	37 (28,7)	2 (1,5)	39 (30,2)	Buenos Aires	2009-2010
114 Hernández 2010	172	25,6	15,1	40,7	Buenos Aires	1999
114 Hernández 2010	148	27,7	3,4	31,1	Buenos Aires	2001
114 Hernández 2010	133	16,7	0	16,7	Buenos Aires	2003
114 Hernández 2010	128	30,4	0,8	31,2	Buenos Aires	2005
114 Hernández 2010	73	20,6	4,1	24,7	Buenos Aires	2007
114 Hernández 2010	168	35,1	0	35,1	Buenos Aires	2009
115 Orlando 2000	258	ND	ND	(25,6) (41,0) (47,8)	Buenos Aires	1994-1995 1996-1997 1998-1999

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada.

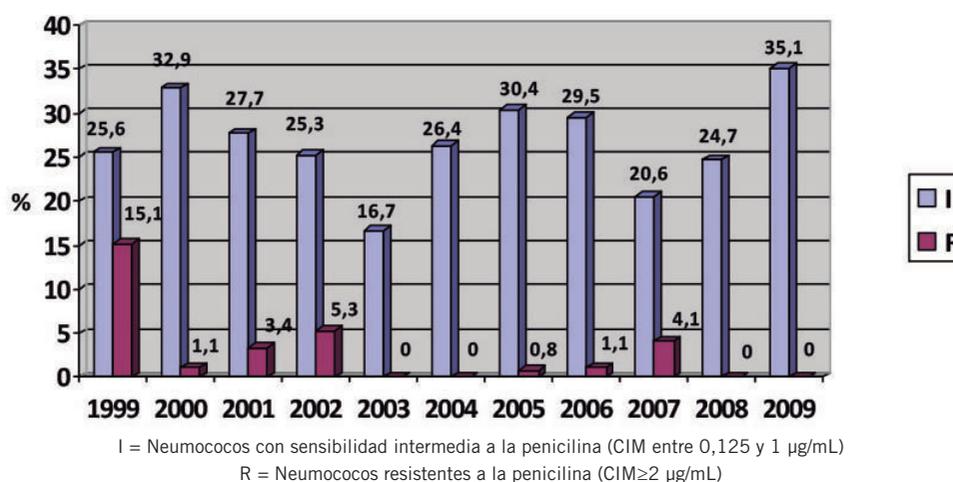


Figura 2. *Neumococos no sensibles a la penicilina aislados de pacientes pediátricos previamente sanos con otitis media aguda. Muestras tomadas por timpanocentesis bajo otomicroscopio durante 11 años en el Hospital de Pediatría Prof Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires (114).*

RESISTENCIA A PENICILINA EN NEUMOCOCOS COLONIZANTES DE LA NASOFARINGE

Al menos según el conocimiento de estos autores, solo tres estudios de portación nasofaríngea de *S. pneumoniae* se realizaron en la Argentina (Tabla VII). Un trabajo preliminar y limitado a un reducido número de niños fue presentado por Nadeo en San Rafael, Mendoza ($n = 28$) en una época de baja prevalencia nacional de PNSP (117). Otro trabajo realizado en la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe fue presentado en forma parcial en 2006 y en una versión completa en 2008 (118) (119). En él se mostró un 22,4% de PNSP entre los neumococos aislados de nasofaringe. Estas cifras son similares a las obtenidas en neumococos obtenidos a partir de infecciones invasivas en diferentes estudios realizados en la década del 90: 27,4%, entre 1994 y 2001 y 19,5% entre 1994 y 1998 (33) (36). Sin embargo, son superiores a las registradas en neumococos invasivos aislados en años más cercanos a este estudio: 11,7%, entre 2001 y 2004 y 14,0%, entre 1996 y 2005 (34) (35) (Tabla Ic).

El tercer trabajo incluyó 730 niños de 7 ciudades (6 provincias) y fue realizado tanto en meses de invierno

como de verano. Más de la mitad de esos niños eran portadores sanos de *S. pneumoniae* ($N = 415$) y 40,7% de ellos eran PNSP (4,6% PRSP) (98). Si bien las poblaciones eran distintas, la comparación con datos obtenidos entre 2009 y 2010 en la Ciudad de Buenos Aires de niños con OMA (30,2% de PNSP y 1,5% de PRSP) y con infecciones invasivas (37,1% de PNSP y 0% de PRSP) permiten observar una tendencia hacia mayor resistencia en neumococos colonizantes (120). Actualmente han disminuido notablemente los PRSP, pero los PNSP se mantienen en porcentajes que oscilan entre 30 y 40%.

Gentile *et al.* establecieron diferencias estacionales en la colonización, especialmente en lo que hace a la distribución de serotipos, pero no en relación a los porcentajes de resistencia o sensibilidad disminuida a la penicilina (98).

RESISTENCIA A CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Las cefalosporinas de tercera generación [cefotaxima (CTX) y ceftriaxona] son los antibióticos de elección para

Tabla VII. *Neumococos resistentes a la penicilina obtenidos a partir de niños sanos (portación nasofaríngea).*

Referencias	Número de aislamientos	PISP (%)	PRSP (%)	PNSP (%)	Ciudad	Período
118 Ponessa 2006	136	ND	ND	35 (25,7)	Rosario	2005-2006
119 Ponessa 2008	201	ND	ND	45 (22,4)	Rosario	2004-2006
117 Nadeo 1997	28	1 (3,6)	0	1 (3,6)	San Rafael	1996
98 Gentile 2009	415	150 (36,1)	19 (4,6)	169 (40,7)	Estudio multicéntrico 7 ciudades	2007-2008

PISP = *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a la penicilina, PRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina, PNSP = *Streptococcus pneumoniae* no sensibles a la penicilina, ND = no determinada.

el tratamiento de infecciones graves por *S. pneumoniae*. Su vigilancia es fundamental para poder guiar el tratamiento empírico de las meningitis bacterianas.

Entre 1994 y 2007 Ruvinsky *et al.* encontraron un 13,2% de neumococos no sensibles a CTX (CNS) en aislamientos meníngeos, en un estudio nacional. Los neumococos resistentes (CIM \geq 2 $\mu\text{g/mL}$) representaron el 1,7%. En ese mismo trabajo se observaron porcentajes menores de CNS en neumococos aislados de infecciones invasivas sin compromiso meníngeo (3,4%) (Tabla VIII) (86).

Entre 1993 y 1999 el porcentaje de CNS obtenidos de infecciones invasivas en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires fue de 20,8% (22). En el período 2003-2004, este valor disminuyó sensiblemente en otro hospital pediátrico de la misma ciudad (9,1%) (N = 55) (Lopardo H, Mastroianni A, resultados no publicados). En un hospital general de Buenos Aires, en cambio, se encontró solo un 1,9% de CNS entre los neumococos aislados de casos de bacteriemia entre 1993 y 1998 (78).

En neumococos aislados de LCR, tanto en niños como en adultos, los porcentajes de CNS decrecieron en los últimos años y no se aislaron CNS en un estudio reciente realizado con neumococos obtenidos por timpanocentesis de 129 niños con OMA ni de otros 89 que padecían infecciones invasivas (26). No obstante, en 2005 en Misiones, se describió un 25,3% de aislamientos con sensibilidad intermedia a CTX (CIM = 1 $\mu\text{g/mL}$) y un 4,2% de neumococos resistentes (CIM \geq 2 $\mu\text{g/mL}$) (48).

Utilizando los nuevos puntos de corte para meningitis y tratamiento parenteral de otras infecciones invasivas sin compromiso meníngeo, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en estos tiempos es de 5,2% (meningitis) y la sensibilidad intermedia (CIM \geq 4 $\mu\text{g/mL}$) de 0,2% (tratamiento parenteral en sitios no meníngeos). (Programa WHONET Argentina 2012-2013, por fuera de esta revisión).

RESISTENCIA A MACRÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS

La resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tiene más interés epidemiológico que terapéutico, aunque se sabe que los macrólidos y las lincosamidas son drogas de segunda elección para pacientes alérgicos a los antibióticos β -lactámicos. Se describieron tres mecanismos de resistencia a los macrólidos: (a) eflujo activo, que afecta solo a macrólidos de 14 y 15 miembros en el anillo macrolactona (fenotipo M), mediado por el gen *mefA*, (b) modificación del sitio de acción por dimetilación de residuos de adenina de la subunidad 23S del ARNr, codificada por los genes *erm*. Este mecanismo afecta a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B y puede tener regulación inducible (fenotipo iMLS_B) o constitutiva (cMLS_B) y (c) mutaciones en las riboproteínas L4 o L22 y/o mutaciones en el dominio II o en el V de la subunidad 23S del ARNr.

La experiencia argentina en este aspecto se resume en la Tabla IX.

Tabla VIII. Neumococos resistentes a cefotaxima.

Referencias	Número de aislamientos	CI (%)	CR (%)	CNS (%)	Ciudad y otros detalles	Período
105 Vázquez 2009	661	ND	ND	6%	Buenos Aires OMA	1994-2007
25 Reijtman 2011	218	0	0	0	Buenos Aires OMA e Inv	2009-2010.
36 Ernst 2002	174	24 (13,8)	3 (1,7)	27 (15,5)	Rosario (Santa Fe)	1994-2001
35 López Papucci 2002	145	4 (2,8)	0	4 (2,8)	Rosario (Santa Fe)	1996-2001
28 Mayoral 2000	92	13 (14,1)	4 (4,4)	17 (18,5)	Santa Fe	1993-1999
86 Ruvinsky 2010						
Aislamientos meníngeos	2196	(11,5)	(1,7)	(13,2)	Estudio multicéntrico 37 hospitales/ 17 provincias	1994-2007
Aislamientos no meníngeos		ND	ND	(3,4)		
22 Bakir 2001	274	ND	ND	57 (20,8)	Buenos Aires	1993-1999
78 Altclas 2004	107	ND	ND	2 (1,9)	Buenos Aires	1993-1998
48 Grenón 2005	71	18 (25,4)	3 (4,2)	21 (29,6)	Posadas (Misiones)	1998-2001
27 Martínez 2013	189	ND	ND	14 (7,4)	Posadas (Misiones)	2005-2012

CI: neumococos con sensibilidad intermedia a cefotaxima (CIM = 1 $\mu\text{g/mL}$), CR: neumococos resistentes a cefotaxima (CIM \geq 2 $\mu\text{g/mL}$), CNS: neumococos no sensibles a cefotaxime (CIM \geq 1 $\mu\text{g/mL}$, ND = no determinada, OMA = otitis media aguda, Inv = infecciones invasiva.

Tabla IX. *Neumococos resistentes a macrólidos y lincosamidas.*

Referencias	Número de aislamientos	ERY-R %*	M%*	cMLS _B %*	iMLS _B %*	CLI-R%*	Período
121 Agudelo 2009	NA	2,1	ND	ND	ND	ND	1994-1999
121 Agudelo 2009	936	10,6	ND	ND	ND	ND	2000-2005
122 Corso 2009	1499	3,3	58,0	42,0	0	1,5	1993-2001
86 Ruvinsky 2010	2196	8,7	ND	ND	ND	ND	1994-2007
17 Altschuler 1998	89	4,5	ND	ND	ND	ND	1995
17 Altschuler 1998	88	5,7	ND	ND	ND	ND	1996
17 Altschuler 1998	52	1,9	ND	ND	ND	ND	1997
108 Commisso 2000	74	8,1	ND	ND	ND	ND	1996-1997
125 Reijtman 2013	126	20,6	76,9	23,1	0	4,7	2009-2010
85 Coco 2010	458	14,4	50,0	47,0	3,0	7,2	2007-2009
118 Ponessa 2006	136	18,4	ND	ND	ND	ND	2005-2006
77 Quinteros 2001	827	14,0	ND	ND	ND	ND	1995-2001
66 López 2007	81	9,5	ND	ND	ND	2,4	2005
66 López 2007		2,6	ND	ND	ND	2,6	2006
48 Grenón 2005	101	6,8	ND	ND	ND	ND	1998-2001
126 Gentile 1998	56	1,8	100	0	0	0	1995-1997
127 Hernández 2009	121	16,8	ND	ND	ND	7,6	1998-2008
98 Gentile 2009	415 Portación nasal	19,8	54,0	46,0	0	46,0	2007-2008 invierno
98 Gentile 2009		ND	78,1	18,8	3,1	21,9	2007-2008 verano
27 Martínez 2013	189	24,0	ND	ND	ND	2,7	2005-2012
88 Fossati 2014	147	32,0	ND	ND	ND	ND	2010-11

*ERY-R = neumococos resistentes a eritromicina (incluye aislamientos con sensibilidad intermedia), M = fenotipo M, cMLS_B e iMLS_B = fenotipos MLS_B constitutive e inducible respectivamente, CLI-R = neumococos resistentes a clindamicina. ND: no determinado.

Los neumococos resistentes a eritromicina (ERSP) fueron una rareza en la Argentina durante la década del 90, a pesar de que eran frecuentemente aislados en otras partes del mundo (17). Los ERSP inicialmente representaban solo el 2,1% de los neumococos (1994-1999), pero crecieron hasta un 10,6% en pocos años (Estudio SIREVA II 2000-2005). Se vieron diferencias significativas entre el inicio y la finalización de este estudio: 6,3% en 2000 y 14,2% en 2005 (121). Ruvinsky *et al.*, señalaron además que esos ERSP, que estaban ausentes en 1994, llegaron a esos valores de aproximadamente 14% que se mantuvieron hasta 2007 (86).

En algunos casos se estudiaron los mecanismos involucrados, los clones circulantes o al menos se describieron los fenotipos aislados. En un trabajo que involucraba 50 ERSP se observó que 29 (58%) tenían genes *mefA/E* y mostraban el fenotipo M (15 *mefA* y 14 *mefE*), 34% presentaban el gen *ermB*, y 6% tenían ambos *mefA/E* + *ermB* y exhibían el fenotipo cMLS_B (122). Los clones England¹⁴⁻⁹ (42%), Poland^{6B-20} (20%) y Spain^{9v-3} (16%) fueron los responsables en la emergencia de ERSP en la población pediátrica argentina (122).

En un estudio sobre 262 neumococos obtenidos de adultos se mostró también un aumento en la resistencia a eritromicina entre 1997-98 (9%) y 2000-2002 (16%). El fenotipo M (*mefE* gene) fue el prevalente entre esos ERSP (13/19), mientras que cMLS_B e iMLS_B se encontraron en 3 y 1 de los neumococos restantes portadores del gen *ermB*, respectivamente (123).

En 101 niños que presentaban infecciones invasivas en Misiones entre 1998 y 2001, el 6,8% eran resistentes a los macrólidos (48).

En otro estudio realizado en Bariloche, provincia de Río Negro, entre 2002 y 2008 se informó un 11% de ERSP entre 700 aislamientos, con diferencias significativas entre las poblaciones que se atendían en instituciones privadas (19,1%) y estatales (7,0%) (124). Este hecho probablemente se debió a diferencias en el consumo de macrólidos entre ambas poblaciones.

En Córdoba, en niños con otitis media, se reportó un 8,1% de ERSP en el período 1996-7 (107). Más recientemente se estudió la resistencia a macrólidos en 126 neumococos aislados de oído medio de niños con otitis media en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires. Veintiséis de

ellos eran ERSP (20,6%). Los serotipos prevalentes eran el 14 y el 6A, ambos integrantes de la vacuna 13-valente incorporada al Calendario Nacional Argentino. También se encontraron el 6B, 9V, 19A, 19F y el 33F. Veinte de ellos eran portadores de genes *mefA/E* (76,9%), cinco del gen *ermB* (19,2%) y uno (3,9%) tenía ambos genes (125). Además de los 3 clones descritos por Corso *et al* (122), en este trabajo se encontraron otros dos clones internacionales asociados con la resistencia a eritromicina: Sweden ^{15A}-25/ST782 y Clone B ^{6A}/ST473 (125).

En Rosario, entre 2001 y 2004 se encontró un 8,8% de ERSP entre 34 neumococos obtenidos de pacientes pediátricos (34). Por otra parte, entre 2005 y 2006 se reportó un 18,4% de ERSP en un estudio enfocado a la portación nasofaríngea de *S. pneumoniae* en niños (118).

En Buenos Aires se estudiaron 458 neumococos entre 2007 y 2009 y el 14,4% resultaron ser ERSP. El 50% de ellos presentaba el fenotipo M, el 47% el fenotipo cMLS_B y el 3% el iMLS_B (85).

Radice *et al.*, en un estudio multicéntrico (23 centros) de pacientes adultos (N = 425), describieron un 14% de ERSP con un 5% de resistencia a clindamicina (96), cifras coincidentes a las publicadas por Quinteros *et al.* (77).

En Tandil se detectó solo un aislamiento de ERSP entre 1995 y 1997 entre neumococos aislados de 56 adultos con neumonía bacteriémica (126).

RESISTENCIA A OTROS ANTIBIÓTICOS

La mayoría de los autores informaron muy elevados porcentajes de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). Solo en dos trabajos se encontraron porcentajes relativamente bajos de neumococos resistentes a este antibiótico (12-17%) (34) (66). En el resto los porcentajes fueron mayores del 20% y en algunos alcanzaron cifras cercanas al 60% (Tabla X). Radice *et al.* (96) detectaron un 27% de neumococos TMS-R en un estudio de 425 adultos internados en 23 centros, mientras Martínez *et al.* (27) mostraron un 55% de TMS-R en un estudio realizado en Posadas, Misiones, durante 7 años. Pace *et al.* (97), en un trabajo nacional colaborativo en niños menores de 6 años, hallaron un 54,7% de neumococos TMS-R (Tabla X).

La resistencia a tetraciclina osciló entre un 5,1% y un 22,2% en los diferentes estudios y la resistencia al cloranfenicol entre un 0% y un 13,5% (Tabla X).

Pace *et al.* en un trabajo nacional (1993-2003) sobre 848 pacientes pediátricos menores de 6 años atendidos en 41 hospitales de 27 ciudades informaron 0,9% de neumococos resistentes al cloranfenicol, 8,9% resistentes a tetraciclinas y 0,5% de resistencia a rifampicina (97). Solo en un trabajo se reportó la presencia de una cepa de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a levofloxacina (96).

Tabla X. Resistencia a otros antibióticos.

Referencias	Período	Número de aislamientos	TMS-R%	CHL-R%	TET-R%	OFL-R%
101 Ruvinsky 2010	1994-2007	2196	53,1	0,9	9,0	0
121 Agudelo 2009	2000-5	936	52,1	1,0	ND	ND
66 López 2007	2005	81	14,2	ND	9,5	0*
66 López 2007	2006	81	12,7	ND	5,1	0*
118 Ponessa 2006	2005-6	416	37,5	ND	ND	ND
127 Hernández 2009	2007-2008	121	29,4 (7,6 intermedias)	ND	ND	0
98 Gentile 2009	2007-2008	415	48,2	ND	ND	0
96 Radice 2004	2002-2003	425	27,0	ND	19,0	1*
48 Grenón 2005	1998-2000	71	48,0	11,0	22,0	0
27 Martínez 2013	2005-2012	189	55,0	1,8	17,6	0
108 Comisso 2000	1996-7	74	47,3	13,5	ND	ND
128 Reijtman 2010 OMA	2009-10	126	22,2	ND	22,2	ND
128 Reijtman 2010 Infecciones invasivas	2009-10	89	32,3	ND	7,7	ND
97 Pace 2004	1993-2003	848	54,7	0,9	8,9	0
34 Badano 2004	2001-2004	34	17,0	ND	ND	ND
39 Tregnaghi 2004	2000-2002	179	NA	0	ND	ND
88 Fossati 2014	2010-11	147	35,0	0	19,0	ND

TMS-R = Resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, CHL-R = Resistencia a cloranfenicol, TET-R = Resistencia a tetraciclina, OFL-R = resistencia a ofloxacina, ND = no determinada.

* Se probó levofloxacina en lugar de ofloxacina.

Conclusiones

Como en otras regiones del mundo, los primeros PNSP se detectaron en un hospital pediátrico. Lo interesante es que en la Argentina, estos neumococos se siguieron aislando en un solo centro y no se diseminaron sino hasta casi 10 años después a otros hospitales, a pesar de tratarse de microorganismos típicamente comunitarios. Luego, los PNSP aumentaron en su frecuencia desde 17,0% en 1994 hasta 43,2% in 1996 y permanecieron entre 30% y 40% hasta la actualidad. Sin embargo, se observaron cambios notables en los porcentajes de PRSP (CIM \geq 2 μ g/mL), con picos registrados a fines de la década del 90 y casi su ausencia en los últimos años.

La sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación se comportó en forma paralela a la de penicilina en términos de CIM. Sin embargo, si se tiene en cuenta la diferencia relativa entre sus puntos de corte, puede verse que el porcentaje de CNS actualmente es despreciable en la mayoría de las provincias argentinas.

Como en la Argentina hasta 2011 no hubo ninguna intervención que pudiera justificar la disminución de la resistencia a penicilina y cefalosporinas en neumococos, se puede suponer que podría deberse a cambios naturales en la prevalencia de determinados clones que pudieran tener ventajas biológicas por no presentar modificaciones importantes en su pared celular y más específicamente en sus PBP.

La resistencia a macrólidos aumentó en la Argentina desde cifras despreciables anteriores al 2000 hasta un 20% en 2010-2011. El fenotipo M (*mefA/E gene*) fue el prevalente entre esos ERSP.

Se describieron niveles elevados de resistencia a TMS y moderados a tetraciclinas en la mayoría de las series. Casi no se encontraron neumococos resistentes al cloranfenicol, rifampicina o levofloxacina en la Argentina hasta 2011.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Parte de este trabajo de revisión ha sido subsidiada a través del *European Community's Seventh Framework Programme under Grant Agreement No. HEALTH-F3-2009-223111*.

CORRESPONDENCIA

Dr. HORACIO LOPARDO
E-mail: hlopar25@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl. 2): S338-41.

2. Kislak JW, Razavi LM, Daly AK, Finland M. Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. *Am J Med Sci* 1965; 250: 261-8.
3. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; ii: 264.
4. Hansman D, Bullen MM. Pneumococci relatively insensitive to penicillin in Australia and New Guinea. *Med J Aust* 1974; 2: 353-6.
5. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, *et al*. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-40.
6. Altschuler M, González Ayala S, Ramírez Gronda G, Agosti MR. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Emergencia de cepas resistentes a penicilina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 1998; 32: 23-37.
7. Smith AM, Klugman KP. Alterations in MurM, a cell wall muropeptide branching enzyme, increase high-level penicillin and cephalosporin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2393-6.
8. John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18: 188-93.
9. Dixon JMS. Pneumococcus resistant to erythromycin and lincomycin. *Lancet* 1967; 1: 573.
10. Kislak JW. Brief recording: type 6 pneumococcus resistant to erythromycin and lincomycin. *N Engl J Med* 1967; 276: 852.
11. Moreno S, García Leoni ME, Cercenado E, Díaz MD, Bernaldo de Quirós JCL, Bouza E. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1195-200.
12. Lonks JR, Medeiros AA. High rate of erythromycin and chloritromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood cultures from Providence, R.I. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1742-5.
13. Marton A, Gulyas M, Muñoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991; 63: 542-8.
14. Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg P, Huynh H, Almer L, Nilius A, *et al*. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 680-8.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard – Ninth ed. M07-A9 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, EE.UU., 2012.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21st. informational supplement. M100-S22, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, EE. UU., 2012.

17. Altschuler M, Lopardo H, Francioni S, Ramírez Gronda G, Hernández C, Kaufman S. Penicillin-resistant pneumococci in Argentina: a tale of 17 years. Abstract A-28, ASM 98th General Meeting, Atlanta, USA, 1998.
18. Altschuler M, Ramírez Gronda G, Etchevarría M. Neumococos resistentes a penicilina en el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata. Abstract B8. I Congreso Internacional de SADEBAC "Antimicrobianos 87". Buenos Aires, mayo 12-15, 1987.
19. Altschuler M, Ramírez Gronda G, Gatti B, Etchevarría M. Comparación de resistencia a penicilina de neumococos aislados en los años 1984 y 1990. Abstract 13. Segundo Congreso Argentino de SADI, Primer Congreso de Infectología Pediátrica de la SAP y Primer Simposio de Control de Infecciones. Buenos Aires, abril 26-29, 1992.
20. Paganini H, Ruíz Guiñazú J, Hernández C, Lopardo H, González F, Berberian G. Complicated parapneumonic effusions in children caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. Abstract 95379, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
21. Berenstein P, Segura C, Woloj M. Sensibilidad *in vitro* de *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital de niños Ricardo Gutiérrez. Abstract B4, III Congreso Internacional de SADEBAC, Antimicrobianos, Buenos Aires, septiembre 27-30, 1993.
22. Bakir J, Gentile A, López Holtmann G, Procopio A, Vázquez M. Perfil epidemiológico de las infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. Arch Argent Pediatr 2001; 99: 111-8.
23. Lopardo H, Hernández C, Lovadina L, Núñez A, Ruboglio E. Neumococos resistentes a penicilina: experiencia en un hospital pediátrico de Buenos Aires. II Simposio Internacional de Infectología Pediátrica, I Congreso Interamericano de Infectología y Jornadas Franco-Argentinas de Infectología. Córdoba, mayo, 1994.
24. Logarzo D, Tugender E, Meccia L, Rodríguez M. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en niños de 0 a 5 años. Abstract R576. 31 Congreso Argentino de Pediatría, Mendoza, septiembre 24-27, 1997.
25. Reijtman V, Fossati S, Hernández C, Sommerfleck P, Bernáldez P, Litterio M, *et al.* Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Argentinian pediatric patients. 21st ECCMID, 27th ICC. Milano, Italy, May 7-10, 2011.
26. Rosanova MT, Staffolani V, Lopardo H, Pace J, Mastroianni A, Berberian G. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: implicancia clínica de los serotipos. Abstract 46 IV Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, mayo 29-junio 1, 2002.
27. Martínez ME, Salvi Grabulosa M, von Specht MH, Lequizamón L, Grenón SL. Resistencia a antibióticos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños hospitalizados en el Hospital Provincial de Pediatría "Dr Fernando Barreyro" 2005-2012. Jornadas Científico Tecnológicas 40 Aniversario de la Universidad de Misiones, 2013.
28. Mayoral C, Rossi A, Regueira M, Corso A, Pace J, Beltramino JC, *et al.* Resistencia antimicrobiana y distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas en el Hospital de Niños de Santa Fe. Rev Argent Microbiol 2000; 12: 104-9.
29. Mayoral C, Baroni MR, Giani R, Virgolini S, Zurbriggen L, Regueira M. Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasoras en el Hospital de Niños de Santa Fe. Rev Argent Microbiol 2008; 40: 13-6.
30. Mayoral C, Andrés P, Ruatta J, Perotti M, Procopio M, Ronchi E. *Streptococcus pneumoniae*: antibiotic resistance in pediatric patients. Abstract 95059, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
31. Mayoral C, Baroni MR, Ochoteco MC, Procopio M, Manzoni G, Cociglio R. Resistencia antimicrobiana y distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital de Niños de Santa Fe. Abstract 72. IV Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, mayo 29-junio 1, 2002.
32. Ezcurra G, Cociglio R, Mayoral C, Virgolini S, Costa J, Zurbriggen ML, *et al.* Infecciones invasoras por serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital de Niños de Santa Fe: experiencia de 10 años. Abstract V8-28439. II Congreso Internacional de Infectología Pediátrica y Vacunas, Buenos Aires, octubre 14-15, 2010.
33. Badano A, Agazzini G, Larini S, Ernst A, López Papucci S. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones profundas a penicilina y cefalosporinas de tercera generación. Abstract F91. III Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Rosario, mayo 30-junio 2, 1999.
34. Badano A, Pace J, Agazzini G, Regueira M, Ernst A, Larini S, *et al.* Susceptibilidad antibiótica y distribución de serotipos en infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en niños de Rosario, R. Arg. (2001-2004). XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología y X Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 17-21, 2004.
35. López Papucci S, Badano A, Agazzini G, Aletti A, Chiossone A, Díaz N, *et al.* Vigilancia de la sensibilidad y tratamiento de infecciones invasivas pediátricas por *Streptococcus pneumoniae* en Rosario, Argentina. Período 1996-2005. Abstract 120. VI Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 5-6, 2006.
36. Ernst A, Larini S, Agazzini G, Badano A, López Papucci S. Seguimiento de la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas a penicilina y cefalosporinas de tercera generación. Abstract 48. IV Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, mayo 29-junio 1, 2002.
37. Glatstein E, Bertoni L, Paolucci R. Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*: sensibilidad y respuesta

- al tratamiento. Abstract H112. III Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Rosario, mayo 30–junio 2, 1999.
38. Tregnaghi M, Cevallos A, Rüttimann R, Ussher J, Tregnaghi JP. Vigilancia epidemiológica de enfermedad por neumococo en niños de 2 años en la ciudad de Córdoba, Argentina. Abstract 117. IV Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, mayo 29–junio 1, 2002.
 39. Tregnaghi M, Yudowski S, Culasso C, Carvajal L, Nóbile C, Ruiz S, *et al.* Grupo de Estudio de Enfermedades Neumocócicas. Perfiles de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* aislados de enfermedad invasiva durante un estudio de vigilancia activa en la ciudad de Córdoba, Argentina. XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología y X Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 17-21, 2004.
 40. Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Peeters P, Tregnaghi JP, Ussher J, *et al.* Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes en el ámbito ambulatorio y en la internación. Arch Argent Pediatr 2006; 104: 3-9.
 41. Nadeo J, Battocchia C, Suoni N, Sanz G, Fola A, Seifert M. Sensibilidad a la penicilina de *Streptococcus pneumoniae* aislados de distintos materiales biológicos. Abstract F9. II Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, 1996
 42. Vergani L, Freidemberg A, Schiaroli M, Agüero L, Sanz G, Suoni N, *et al.* Actividad de ceftriaxona frente a aislados de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina. Abstract F81, III Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Rosario, mayo 30–junio 2, 1999.
 43. Tuduri A, Petracini N, Palombarani S, Figueroa S, Almuzara M. Sensibilidad antibiótica en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital “Eva Perón”. Abstract A-34, p. 136. VIII Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, septiembre 6-9, 1998.
 44. Ciriaci C, Palmisciano V, Marinangeli M, Gómez D, Córdoba M, Regueira M, *et al.* Neumococo resistente en pacientes internados en el HIEMI julio 1999–diciembre 2002. Abstract RP 915. 33º Congreso Argentino de Pediatría, Mar del Plata, octubre 1–4, 2003.
 45. Tamusch HI, Gutiérrez MG, Ruiz MV, Arnold L, Sosa V, Sciacaluga S, *et al.* Infecciones severas por *Streptococcus pneumoniae*: nuestra experiencia en UCIP en los últimos 10 años. Abstract RP 967. 33º Congreso Argentino de Pediatría, Mar del Plata, octubre 1–4, 2003.
 46. Pegels E, López O, Grenón. Diagnóstico etiológico de las neumonías bacterianas en un hospital de la ciudad de Posadas, Misiones. Abstract N°9. VII Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, mayo 8-11, 1995.
 47. Grenón SL, von Specht MH. *Streptococcus pneumoniae*: susceptibilidad a antibióticos beta-lactámicos en cepas aisladas de procesos invasivos en el Hospital Provincial de Pediatría de Misiones. Abstract P90. IX Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 7-11, 2001.
 48. Grenón S, von Specht M, Corso A, Pace J, Regueira M. Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children in Misiones, Argentina. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 10-4.
 49. Grenón SL, von Specht MH, Ayala G, Salvi Grabulosa M. Perfil epidemiológico de infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en pacientes pediátricos de la Provincia de Misiones. Abstract 267, XIII Jornadas Argentinas de Microbiología, Rosario, octubre 9-11, 2008.
 50. Altschuler M, Agosti MR, Regueira M, Rossi A, González Ayala S. Pneumococcal meningitis in children: serotypes and penicillin resistance. Abstract 20.011, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
 51. Abate H, Balbi L, Rosaenz A, García B, Falaschi A, Cibau C, *et al.* Vigilancia epidemiológica de la prevalencia y resistencia en meningitis bacteriana: 10 años de seguimiento. Abstract 29. IV Congreso Argentino de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, mayo 29–junio 1, 2002.
 52. López Papucci S, Martearena C, Ensinck G, Chiossone A, Uboldi A, Aletti A, *et al.* Neumonía neumocócica bacteriémica en pediatría. Abstract 119. IV Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo, 2004.
 53. Gamarra MM, Romay Vázquez NM, Baich Fernández A, Sosa RV, Rial MJ, Alarcón N. Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* en niños: evaluación de la sensibilidad a penicilina y cefalosporinas de tercera generación. Abstract P92. IX Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 7-11, 2001.
 54. Rial MJ, Califano G, Alarcón N, Szefner M, García MS. Meningitis bacteriana: cambios en su prevalencia. Abstract A2, VII Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, mayo 8-11, 1995.
 55. Ceinos M, Mastroianni A, Pellegrino P, Rubeglio E. Meningitis de la comunidad en un hospital pediátrico. Experiencia de 16 años (1988-2003). XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología y X Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 17-21, 2004.
 56. Berberian G, Pérez G, Epelbaum C, Ceinos MC, Lopardo H, Rosanova MT. Pneumococcal meningitis in Argentinian children before the routine introduction of pneumococcal conjugate vaccine. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Foz de Iguaçu, March 11-15, 2012.
 57. Berberian G, Ruvinsky S, Lopardo H, Sarkis C, Rosanova MT. Meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. 11th International Congress of Infectious Diseases, Cancun, Mexico, March 4-7, 2004.
 58. Littvik AM, González VR. Resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae* Abstract B13, II Congreso Internacional de SADEBAC “Antimicrobianos 93”. Buenos Aires, agosto 27-30, 1990.

59. Gentile J, Sparo M, Hernández C, Mercapide M, Rodríguez E. Neumonía neumocócica bacteriémica: estudio de 188 pacientes. Abstract 17492. VII Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 4-5, 2007.
60. Nagel A, Faust MF, Alvarez C, Mollerach A, Méndez E. Vigilancia epidemiológica de *Streptococcus pneumoniae* en un hospital de Santa Fe. Abstract 16012. Congreso SADEBAC 2006, Buenos Aires, octubre 31-noviembre 1, 2006.
61. Saab OA, Gutiérrez RC, Allori CC, Castillo MC, Fernández NP, Ruiz CS, *et al.* Estudio bacteriológico de infecciones agudas de vías respiratorias inferiores. Abstract 88. 2do. Congreso Panamericano de Infectología y Primer Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Buenos Aires, noviembre 14-17, 1984.
62. Salomón S, Orlando J, Musso M, Curti A, Bertona C, Attori S, *et al.* Neumococemias en un hospital de la comunidad. Análisis de 100 episodios. Abstract 17484, VII Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 4-5, 2007.
63. Gentile J, Hernández C, Sparo M, Mercapide M, Rodríguez E. Neumonía neumocócica bacteriémica: estudio de 129 pacientes. Abstract 180. IV Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo, 2004.
64. Bogado I, Ebner G, Verdini R, Nannini E, Alonso H, Sutich E. Implicancias clínicas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina causantes de neumonías de la comunidad. Abstract A-9, VIII Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires, septiembre 6-9, 1998.
65. Fernández L, Gambandé, Bermejo J, Borda N, Notario R, Pilafis A. Evolución de los pacientes internados por neumonía neumocócica bacteriémica en el Hospital Español de Rosario, 1998-2007: factores pronósticos. Abstract 188, XIII Jornadas Argentinas de Microbiología, Rosario, octubre 9-11, 2008.
66. López T, González S, Erbino A, Politano L, Porta P, Littvik A. Sensibilidad antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en el Hospital Rawson de Córdoba. Abstract 357-20689, XI Congreso Argentino de Microbiología, Córdoba, octubre 10-12, 2007. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39 (Supl.1): 112.
67. Salamone F, Ruíz Moreno L, Petrussi N, Mobilia L, Boleas M, Almara A, *et al.* Bacteriemias neumocócicas. Estudio en adultos. Abstract 15691. Congreso SADEBAC 2006, Buenos Aires octubre 31-noviembre 1, 2006.
68. De Wouters L, Vallejo M, Martorano A, Bulacio S. Sensibilidad de neumococos de muestras invasivas y utilización de antibióticos en un hospital geriátrico. Abstract P-B8-184, II Congreso Panamericano de Infecciones Intrahospitalarias. Mar del Plata, abril 19-21, 1998.
69. Gordovil M, Corral J, Aquilia S, Ferro A, Miglioranza C, Hualde M, *et al.* Análisis de mortalidad en meningitis neumocócicas en adultos. Serie de casos. Abstract 17611, VII Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 4-5, 2007.
70. Famiglietti A, Marcenac F, Fernández A, De Mier C, Herrán I, Lambierto A, *et al.* Cocos gram positivos aislados de sangre: sensibilidad, tolerancia y resistencia a las drogas de elección. Abstract A49. XI Congreso Latinoamericano de Microbiología, Buenos Aires, abril 15-19, 1991.
71. Torales G, Cohen R, Dujovney F, Di Bella A, Moyano O. Catastro epidemiológico de neumococo resistente a la penicilina en el Hospital Nacional "Prof Alejandro Posadas". Abstract 21. Segundo Congreso Argentino de SADI, Primer congreso de Infectología Pediátrica de la SAP y Primer Simposio de Control de Infecciones. Buenos Aires, abril 26-29, 1992.
72. Rey Kelly G, Ochoa C, Francioni S, Montibello S, Erbin M, Lattner J, *et al.* Bacteriemia due to *Streptococcus pneumoniae* in a community hospital in Buenos Aires City: risk factors for resistance and mortality. Abstract 95067. 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires April 10-13, 2000.
73. Francioni S, Erbin M, Montibello S, Regueira M, Kaufman S. Resistencia antibiótica de *Streptococcus pneumoniae* en adultos. Primer Congreso Internacional de Infectología y Microbiología Clínica (SADI- SADEBAC), Buenos Aires, 15-18 de junio de 1997.
74. Lachat A, Emery C, Herrera J, Cañete G, Beveraggi P, Roderia B. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*. Abstract 318. IV Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo, 2004.
75. Sarachian B, Sucari A, Mikaelian LG, Stepanik D, Micucci M, López H. Estudio prospectivo del perfil de resistencia en *Streptococcus pneumoniae*. Abstract A-23, VIII Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires, septiembre 6-9, 1998.
76. Bianchini H, Roncoroni A, Smayevsky J, Fernández B. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina. Abstract 143. 2do. Congreso Panamericano de Infectología y Primer Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Buenos Aires, noviembre 14-17, 1984.
77. Quinteros M, Rojas Molina C, Echeverría A, Márquez A, Moraso B, Rollet R, *et al.* Análisis de la resistencia a penicilina y ceftriaxona en *Streptococcus pneumoniae* aislados de materiales respiratorios. Abstract P98. IX Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 7-11, 2001.
78. Altclas J, Salgueira C, Di Martino A. Pneumococcal bacteremia in a single center in Argentina. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 53-8.
79. Quinteros M, Videla JJ, Couto E, Moraso B, Callejo R. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* aislados de LCR en un hospital de enfermedades infecciosas, su implicancia en el tratamiento empírico. Abstract 382-21127, XI Congreso Argentino de Microbiología, Córdoba, octubre 10-12, 2007. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39 (Supl.1): 118.
80. Mensa F, Fonio S, Hansen R, Figueroa M, Ramos O, Pérez H, *et al.* Neumonías bacteriémicas por *Strep-*

- tococcus pneumoniae*. Abstract 240. IV Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo, 2004.
81. Couto E, Nogueiras M, Saul P, Villar O, San Juan J. Meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. Reporte de 52 casos. Abstract 66, VI Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 5-6, 2006.
 82. Bello N, Tiraboschi J, Bogdanowicz E, Repetto S, Famiglietti A, Lasala MB. Características de la infección neumocócica en la población de un hospital general. Abstract 261, VI Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 5-6, 2006.
 83. Testou L, Cabrini M, Freuler C, Rodríguez V, Fernández Caniggia L, Ezcurra C, et al. Infección bacteriémica por *Streptococcus pneumoniae* en adultos en un período de 7 años. Abstract 17534, VII Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 4-5, 2007.
 84. Otheguy SM, Gallego MJ, Raneri MC. Prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* collected from respiratory samples in adults. Abstract 12007, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
 85. Coco B, Gallego MJ, Raineri M, Ursino V, Otheguy SM. *Streptococcus pneumoniae*. Evaluación de la resistencia a macrólidos. Resumen P347-27339. XII Congreso Argentino de Microbiología, VI Congreso de SADEBAC y I Congreso de Microbiología Agrícola y Ambiental, Buenos Aires, octubre 17-20, 2010. Rev Argent Microbiol 2010; 42 (suppl 1): 156.
 86. Ruvinsky R, Regueira M, Fossati S, Galletti P, Pace J, Rodríguez M, et al. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Argentina 1994-2007. Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccines and antibiotic resistance. J Pediatr Infect Dis 2010; 5: 263-9.
 87. Regueira M, Fossati S, Galletti P, Rodríguez M, Pace J, Ruvinsky R, et al. National surveillance program of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Argentina 1994-2007: serotype distribution, coverage of conjugate vaccines and antibiotic resistance. Abstract 587. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, November 18-22, 2009.
 88. Fossati S, Galletti P, Reijtman V, Napoli D, Moscoloni M, Irazu L, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Argentina Abstract ISPPD-0295. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. March 9-13, 2014. Hyderabad, India. Abstract Book, p.166.
 89. Rossi A, Corso A, Pace J, Regueira M, Tomasz A. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Argentina: frequent occurrence of an internationally spread serotype 14 clone. Microb Drug Resist 1998; 4: 225-31.
 90. Tomasz A, Corso A, Severina EP, Echaniz-Avilés G, Brandileone MC, Camou T, et al. Molecular epidemiologic characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive pediatric isolates recovered in six Latin-American countries: an overview. PAHO/Rockefeller University Workshop. Pan American Health Organization. Microb Drug Resist 1998; 4: 195-207.
 91. Albaracín-Orio AG, Cortés P, Tregnaghi M, Piñas GE, Argentinean Network Pneumococcus Study Group, Echenique JR. A new serotype 14 variant of the pneumococcal Spain9V-3 international clone detected in the central region of Argentina. J Med Microbiol 2008; 57: 992-9.
 92. Nacinovich M, Marín M, Bonvehi PE, Lazovsky J, De Wouters L, Costilla Campero G, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en adultos. Resultados preliminares de un estudio multicéntrico piloto en Argentina. Abstract 57. V Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 6-8, 2005.
 93. Acosta Gnass S, Benchetrit G, Bermejo J, Crámaro A, Ezcurra C, Gentile J, et al. Neumonía neumocócica bacteriémica. Estudio multicéntrico de factores pronóstico. Abstract 263, VI Congreso Argentino de SADI, Mar del Plata, mayo 5-6, 2006.
 94. Casellas JM, Smayevsky J, Di Chiara M, Tomé G, Sader H. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in two medical centers in Argentina: 1997 and 1998 results from the SENTRY antibiotic surveillance program. Abstract 43011. 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
 95. López H, Sucari A, Scarano S, Vilches V, Stepanik D, Sarachian B, et al. Epidemiological study on quinolone susceptibility among clinically significant isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Argentina. Abstract 74004, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
 96. Radice M, Kovensky J, Pasterán F, Couto E, Bantar C, Casellas JM, et al. Perfil de sensibilidad de diferentes antimicrobianos sobre *Streptococcus pneumoniae* aislados de pacientes adultos con infecciones no meningéas. Abstract A44. XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología y X Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, octubre 17-21, 2004.
 97. Pace J, Regueira M, Corso A, Correa C, Chávez E, Ruvinsky R, et al. Epidemiología de las neumonías por *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 6 años. XVIII Congreso Latinoamericano de Microbiología, Buenos Aires, octubre 2004.
 98. Gentile A, Prieto N, Fossati S, Rodríguez M, Sorhouet Pereira C, Galletti P, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among non vaccinated children during winter-summer seasons: first national study in Argentina. Abstract 309, 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, November 18-22, 2009.
 99. Pace J, Regueira M, Corso A, Rossi A. Invasive infections by *Streptococcus pneumoniae* in patients older than six years old. Prevalence of serotypes and antibiotic resistance in Argentina. Abstract 12007, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.

100. Pace J, Rossi A, Corso A, Regueira M, Ruvinsky R, Di Fabio JL. Seven years surveillance of *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance and serotype distribution in children under 5 years old with invasive infections in Argentina. Abstract 74011, 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires April 10-13, 2000.
101. Ruvinsky R, Gentile A, Regueira M, Corso A, Pace J, Bakir J, *et al.* Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia. Arch Pediatr Urug 2004; 75: 91-103.
102. Fossati S, Gagetti P, Reijtman V, Rodríguez M, Ruvinsky R, Regueira M, *et al.* Serotype distribution, antibiotic resistance and coverage of pneumococcal conjugate vaccines before their introduction in the National Schedule: Argentina 2000-2011. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Foz de Iguazu, March 11-15, 2012.
103. Corso A, Fossati S, Gagetti P, Prieto N, Rodríguez M, Sorhouet C, *et al.* Comparison between invasive disease and nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among non vaccinated Argentinean children during 2007/2008. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Foz de Iguazu, March 11-15, 2012.
104. Vázquez M, Orlando N, Morvillo N, Procopio A. Otitis media aguda: etiología y susceptibilidad antibiótica en 12 años de estudio en un hospital pediátrico. Abstract 16413. Congreso SADEBAC 2006, Buenos Aires, octubre 31-noviembre 1, 2006.
105. Vázquez M, Orlando N, Procopio A, De Undurraga M, Contrini MM, López EL. Agents causing acute otitis media in children and its susceptibility pattern in a large experience in Buenos Aires, Argentina. Abstract 1005, Sixth World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, noviembre 18-22, 2009.
106. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, Kilpi T, Pelton SI, Cohen R, *et al.* Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21: 1008-16.
107. Commisso R, Romero Díaz RG, Romero Moroni FM, Romero Orellano FM, Centeno DM, Escalera JM. Bacteriología y sensibilidad antibiótica en otitis media aguda. Arch Argent Pediatr 2006; 104: 333-8.
108. Commisso R, Romero Orellano FM, Bioch Montanaro P, Romero Moroni FM, Romero Díaz RG. Acute otitis media: bacteriology and bacterial resistance in 205 pediatric patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000; 56: 23-31.
109. Commisso R. Prevalencia de serotipos de neumococo en otitis media aguda, Córdoba. 2do Manual de la Asociación Argentina de Otorrinolaringología y Fonoaudiología Pediátrica 2009; 2: 24-28.
110. Montanaro P, Martínez N, Paredes M, Carvajal L, Cullasso C. Aumento de la resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en otitis media aguda. Resumen A5. VIII Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires, septiembre 6-9, 1998.
111. Berrueto F, Comisso R, Yudowski S, Amieva C, Bottiglieri M. Distribución de serotipos y sensibilidad a los antimicrobianos de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones no invasivas en niños. Resumen 131, XIII Jornadas Argentinas de Microbiología, Rosario, octubre 9-11, 2008.
112. Devoto S, Miscione M, Valenti N, Woloj M, López EL. Otitis media aguda en Pediatría. Resumen B-2, III Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica, Buenos Aires, septiembre 4-7, 1989.
113. Sommerfleck PA, Bernáldez PC, Hernández CM, Reijtman RV, Lopardo HA. Otitis media aguda: prevalencia de otopatógenos en pacientes de un hospital público. Acta Otorrinolaringol Esp 2012; 64: 12-6.
114. Hernández C, Pinheiro JL, Reijtman V, Bernáldez P, Sommerfleck P, Lopardo H. Resistencia a penicilina en neumococos aislados de pacientes pediátricos con otitis media aguda: experiencia de once años. Resumen P556-27305. XII Congreso Argentino de Microbiología, VI Congreso de SADEBAC y I Congreso de Microbiología Agrícola y Ambiental, Buenos Aires, October 17-20, 2010. Rev Argent Microbiol 2010; 42 (suppl 1): 233-4.
115. Orlando N, Vázquez M, Merediz A, Torrado L, Procopio A, López EL. Prevalence and antibiotic susceptibility of organisms isolated from acute otitis media in Argentinean children. Abstract 76020. 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, April 10-13, 2000.
116. Reijtman V, Sommerfleck P, Bernáldez P, Hernández C, Litterio M, Fossati S, *et al.* Frecuencia de neumococos del serotipo 19A en otitis media aguda en niños inmunocompetentes antes de la aplicación masiva de la vacuna conjugada. Medicina Infantil 2011; 18: 323-7.
117. Nadeo J. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*. Presencia y sensibilidad en moco nasal. Resumen R370. 31 Congreso Argentino de Pediatría, Mendoza, septiembre 24-27, 1997.
118. Ponessa A, Gambandé T, Temporetti N, Nicora V, Gradilone MF, Notario R. Portación nasofaríngea de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica sana de Rosario. Resumen 15967. Congreso SADEBAC 2006, Buenos Aires, octubre 31 - noviembre 2006.
119. Ponessa A, Gambandé T, Dlugovitzky D, López S, Notario R. *Streptococcus pneumoniae*: portación nasal en niños de Rosario. Sensibilidad antibiótica y distribución de serotipos. Resumen 198, XIII Jornadas Argentinas de Microbiología, Rosario, octubre 9-11, 2008.
120. Reijtman V, Fossati S, Hernández C, Sommerfleck P, Bernáldez P, Litterio M, *et al.* Serotype distribution of pneumococci isolated from pediatric patients with acute otitis media and invasive infections, and potential vaccine coverage of pneumococcal conjugated vaccines. Rev Argent Microbiol 2013; 45: 27-33.

121. Agudelo CI, Castañeda E, Corso A, Regueira M, Brandileone MCC, Brandao AP, *et al.* Resistencia a antibióticos no beta-lactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000-2005. Rev Panam Salud Pública 2009; 25: 305-13.
122. Corso A, Faccione D, Galiá C, Gagetti P, Rodríguez M, Pace J, *et al.* Prevalence of *mef* and *ermB* genes in invasive pediatric erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Argentina. Rev Argent Microbiol 2009; 41: 29-33.
123. Bonofiglio L, Ojeda MI, de Mier C, Vay C, Famiglietti A, Gutkind G *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* recovered from adult patients with community-acquired pneumonia in an Argentinian teaching hospital. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 260-3.
124. Rubinstein G, Bavdaz B, De Bunder S, Blazquez N. Trends in macrolide resistance for *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus pneumoniae* and its association with social clustering in Argentina. Open Antimicrob Agents J 2011; 3: 1-5.
125. Reijtman V, Gagetti P, Faccione D, Fossati S, Sommerfleck P, Hernández C, *et al.* Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolated from Argentinian pediatric patients suffering from acute otitis media. Rev Argent Microbiol 2013; 45: 1-5.
126. Gentile J, Sparo M, Machiavelli M, Ceci M. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* invasivo a eritromicina, claritromicina, roxitromicina y clindamicina. Resumen A-17, VIII Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires, septiembre 6-9, 1998.
127. Hernández C D'Amico I, Pinheiro JL, Lopardo H. Evolución de la sensibilidad a los antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* aislados de pacientes pediátricos con otitis media. Sixth World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, November 18-22, 2009.
128. Reijtman V, Hernández C, Pinheiro JL, Bernáldez P, Sommerfleck P, Lopardo H. Estudio comparativo de la sensibilidad a once antibióticos en neumococos aislados de pacientes pediátricos con otitis media aguda y con infecciones invasivas. Resumen P123-27152. XII Congreso Argentino de Microbiología, VI Congreso de SADEBAC y I Congreso de Microbiología Agrícola y Ambiental, Buenos Aires, octubre 17-20, 2010. Rev Argent Microbiol 2010; 42 (suppl 1): 71.

Recibido: 3 de marzo de 2016

Aceptado: 28 de septiembre de 2016