



112196
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

FRECUENCIA Y PATRON DE RESISTENCIA DE
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE Y *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*
TIPO B EN DOS GRUPOS DE NIÑOS SANOS DEL SUR
DE LA CIUDAD DE MEXICO.

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA

TUTOR DE TESIS
DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA



MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



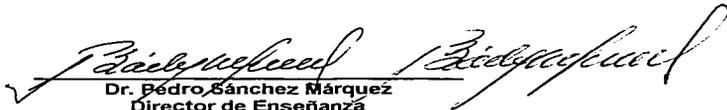
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

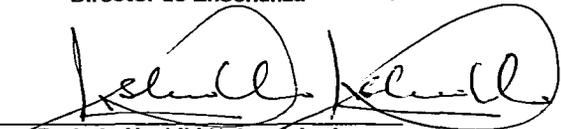
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FRECUENCIA Y PATRÓN DE RESISTENCIA DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
Y *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B EN DOS GRUPOS DE NIÑOS SANOS DEL
SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO.


Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza


Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe Departamento Pre y Posgrado


Dr. Napoleón González Saldaña
Profesor titular del curso
Tutor de Tesis

19/4
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Jefe Departamento Metodología

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcionado.

NOMBRE: Francisco Javier Chico

México

FECHA: 13/02/03

FIRMA: 

*A mi madre y hermanos
con amor*

*A Claudía, por todo su
amor y comprensión*

*A mis maestros con
eterno agradecimiento*

*A todas las personas que me apoyaron
en la realización de este proyecto*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA Y PATRÓN DE RESISTENCIA DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* Y *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B EN DOS GRUPOS DE NIÑOS SANOS DEL SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

*Dr. Francisco Javier Otero Mendoza, *Dr. Napoleón González Saldaña, *Dr. Agustín de Colsa Ranero, **Dr. Pedro Gutiérrez Castellón, ***MC. Gabriela Echániz Aviles, ****QFB. Patricia Arzate Barbosa, ****QFB. Antonino Lara Hernández, ****QFB. Ma. Del Refugio Pedroza Vargas, *****Dra. Ma. Eloisa Dickinson Bannack, *****CTN. Ricardo Mota Vázquez.

*Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, **Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, ***Instituto Nacional de Salud Pública, ****Laboratorio de Bacteriología, Instituto Nacional de Pediatría, *****Departamento de Epidemiología Centro de Salud José Castro Villagrana, *****Laboratorio de Bacteriología Centro de Salud José Castro Villagrana.

Objetivos. Determinar la frecuencia de colonización de *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* en dos grupos de niños sanos del Sur de la Ciudad de México. Identificar el patrón de resistencia antimicrobiana de *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*. Identificar los serotipos de *S. pneumoniae* circulantes.

Material y Metodos. Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal; realizado en el periodo de Marzo-Abril de 2002 en 151 niños sanos de 1 a 71 meses de edad asistentes a la guardería Estancia de Bienestar y Desarrollo Infantil N° 26 del ISSSTE y niños que acudieron al Centro de Salud Dr. José Castro Villagrana. Se realizaron cultivos nasofaríngeos para identificar las cepas de *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*. La identificación se realizó de acuerdo a los estándares internacionales de microbiología, la serotipificación de *S. pneumoniae* por medio del examen capsular de Quellung y la sensibilidad según las normas técnicas del National Commettee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS). Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 10.0 para Windows.

Resultados. En total se aislaron 57 cepas de *S. pneumoniae* (37.7 %) y 8 *H. influenzae* tipo b (5.3 %). En la estancia Infantil se observó mayor aislamiento de *S. pneumoniae* con 43 cepas (55.1 %) mientras que en el Centro de Salud se aislaron 14 cepas (19.2 %). El serotipo 6 B fue encontrado con mayor frecuencia (15 aislamientos). Se observó una elevada resistencia a penicilina, eritromicina y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX). En cuanto a *H. influenzae* tipo b los hallazgos fueron similares en los dos grupos con 4 (5.1 %) y 4 (5.5 %) respectivamente con una resistencia moderada a ampicilina y TMP/SMX; siendo todos los aislamientos sensibles a cloranfenicol y a ceftriaxona.

Conclusiones. Se encontró una elevada frecuencia de portadores sanos de *S. pneumoniae* en los niños asistentes a guarderías a comparación de niños cuidados en casa, así como un alta proporción de cepas resistentes de neumococo. La frecuencia de aislamiento de *H. influenzae* tipo b pese a implementarse en el esquema la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b no ha cambiado con respecto a estudios previos a la introducción de la misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Palabras clave: portador nasofaríngeo, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, resistencia antimicrobiana.

FREQUENCY AND PATTERN OF RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B IN TWO GROUPS OF HEALTHY CHILDREN FROM THE SOUTH OF MEXICO CITY

Objectives. To determine the frequency of colonization by *Haemophilus influenzae* type B and *Streptococcus pneumoniae* in two groups of healthy children from the south of Mexico City. To identify the antibacterial resistance pattern of *H. influenzae* type B and *S. pneumoniae*. To identify the serotypes of circulating *S. pneumoniae*.

Material and methods. An observational, descriptive, prospective and transverse study performed during the period March-April 2002 in 151 healthy children from 1 to 71 months of age who attended the nursery "Estancia de Bienestar y Desarrollo Infantil No.26" from the ISSSTE and children who went to the health center "Dr. José Castro Villagrana". Nasopharyngeal exudates were performed to identify the *H. influenzae* type B and *S. pneumoniae* strains. Identification of such strains was performed according to the international microbiology standards, the *S. pneumoniae* serotyping via Quellung's capsular examination and the sensitivity according to the National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS). The statistical analysis was performed with SPSS version 10.0 for Windows.

Results. A total of 57 *S. pneumoniae* strains were isolated (37.7%) and 8 of *H. influenzae* type B (5.3%). At the nursery there was a greater degree of *S. pneumoniae* isolation with 43 strains (55.1%), while in the health center 14 strains were isolated (19.2%). The 6 B serotype was found more frequently (15 isolations). A high resistance to penicillin, erythromycin and trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) was observed. Regarding *H. influenzae* type B the findings were similar in both groups, with 4 (5.1%) and 4 (5.5%) respectively with a moderate resistance to ampicillin and TMP/SMX; being all the isolations sensitive to chloramphenicol and ceftriaxone.

Conclusions. A high frequency of healthy carriers of *S. pneumoniae* was found in children attending nurseries in comparison to children who stay home as well as a high proportion of pneumococcus resistant strains. The frequency of isolation of *H. influenzae* type B in spite of being part of the vaccination scheme, has not changed in comparison with studies prior to the introduction of the vaccine.

Key words: nasopharyngeal carrier, *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pneumoniae*, antibacterial resistance.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

Las bacterias *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b colonizan la nasofaringe desde etapas tempranas de la vida, causando una gran variedad de enfermedades incluyendo otitis media, bacteremia, neumonía, meningitis y otras infecciones entre los niños¹⁻³.

Las guarderías han sido reconocidas como sitios potenciales de diseminación de estos agentes para niños que asisten a ellas, observándose especialmente un incremento en infecciones de vías respiratorias altas además de mayor frecuencia de enfermedad invasora^{4,5}. Usualmente la transmisión de dichos agentes se lleva a cabo de manera directa, por medio de las secreciones del tracto respiratorio, siendo favorecido en las guarderías por el contacto interpersonal estrecho y constante de los niños, lo que ocasiona su exposición y la continua circulación de las bacterias^{6,7}. Estos factores condicionantes son menos constantes en los niños cuidados en casa, lo que determina una menor prevalencia de gérmenes en nasofaringe⁸.

H. influenzae tipo b previo a la introducción de la vacuna conjugada era la principal causa a nivel mundial de enfermedad invasora en niños^{9,10}. Actualmente, *S. pneumoniae* es el principal agente etiológico de una variedad de enfermedades que incluyen otitis media, bacteremia, neumonía, meningitis y otras infecciones entre los niños². Estas bacterias se encuentran como parte de la flora normal nasofaríngea de 4 a 10 % y de 25 a 60 % respectivamente^{4,11,12,13-15}.

Por otro lado, es importante señalar el incremento progresivo de resistencia a los antimicrobianos en uso. Se ha documentado un aumento en la colonización por cepas resistentes de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b en niños, especialmente los asistentes a guarderías^{12,16,17-19}.

En la década de los setenta las infecciones causadas por *H. influenzae* tipo b fueron tratadas con ampicilina debido a que todos los aislamientos fueron considerados universalmente sensibles a este fármaco. En 1972, se reportó por primera vez la existencia de cepas resistentes a la ampicilina en Europa y un año después en Estados Unidos de Norte América. A partir de 1974 se reportaron los primeros fracasos en el tratamiento con penicilinas y para 1977, se reporta la presencia de cepas resistentes a cloranfenicol²⁰⁻²².

La resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina tiende a ser más alarmante. Se han encontrado cepas resistentes en todos los continentes. En la década de los ochentas se encontró una resistencia de más del 10 % en países Europeos, Sudamericanos y Africanos¹⁸. En México también se ha observado incremento. En 1981, Guiscafre-G y col, encontraron que todas las cepas aisladas eran sensibles a penicilina¹³. En 1997, Miranda-Novales presenta cifras de resistencia de 15.5 %²³ y en el 2001 el Grupo Sierra-Virgia reportó una resistencia intermedia a penicilina de 25.8 %, y alta resistencia de 21.1 %²⁴.

El presente estudio tiene como objetivo, determinar la frecuencia de colonización de *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* en dos grupos de niños sanos del Sur de la Ciudad de México, identificar el patrón de resistencia antimicrobiana y los serotipos de *S. pneumoniae* circulantes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo de Marzo-Abril de 2002, en el Sur de la Ciudad de México se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo. El grupo de estudio consistió en niños de 1 a 70 meses de edad asistentes a la guardería Estancia de Bienestar y Desarrollo Infantil N° 26 del ISSSTE y niños sanos que acudieron al Centro de Salud Dr. José Castro Villagrana. Se obtuvo consentimiento informado previo ingreso al estudio y toma de exudado nasofaríngeo. Se incluyeron niños de ambos géneros, sin cuadro activo de infección de vías aéreas superiores o en los 15 días previos a la toma del cultivo.

TOMA DE ESPÉCIMEN E IDENTIFICACIÓN DE *H. INFLUENZAE* Y *S. PNEUMONIAE*

El espécimen nasofaríngeo se obtuvo por dos investigadores previamente capacitados. La muestra fue tomada a los niños con tres horas de ayuno obteniéndose por medio de raspado nasofaríngeo con hisopo de aluminio con alginato de calcio. Los exudados fueron sembrados inmediatamente en sitio de su toma (consultorio designado del Centro de Salud y Estancia Infantil respectivamente) en medio agar sangre (elaborado a base de soya tripticaseína y 5 % de sangre de carnero desfibrinada) y agar chocolate. Los medios de cultivo se transportaron al Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría donde se incubaron a 37°C durante 24 horas en atmósfera microaerofílica. En particular, la identidad de cada bacteria se efectuó por los siguientes procedimientos: (1) *H. Influenzae* tipo b: morfología de colonias, tinción de gram, dependencia de crecimiento al factor X (hemina) y factor V (dinucleosido adenina nicotinamida), prueba de oxidasa y tipificación con antisueros específicos (a-f); (2) *S. pneumoniae*: tinción de gram, reacción de catalasa, alfa hemólisis en agar sangre, susceptibilidad a optoquina, solubilidad en bilis y aglutinación con antisero polivalente.

SENSIBILIDAD

Se realizó sensibilidad de *H. Influenzae* a los siguientes antibióticos por medio de determinación de MIC a través de E-Test: ampicilina, TMP/SMX, cloranfenicol y ceftriaxona. Se consideraron cepas resistentes cuando presentaron el siguiente MIC: ampicilina $\leq 4 \mu\text{g/dl}$, TMP/SMX $\leq 4/76 \mu\text{g/dl}$, cloranfenicol $\leq 8 \mu\text{g/dl}$ y a ceftriaxona $\leq 16 \mu\text{g/dl}$.

Se realizó sensibilidad de *S. pneumoniae* a los siguientes antibióticos por medio de determinación de MIC a través E-Test: penicilina, eritromicina, TMP/SMX, y ceftriaxona. Se consideraron cepas resistentes cuando presentaron el siguiente MIC: penicilina $\geq 2 \mu\text{g/dl}$ (alta resistencia), eritromicina $\geq 1.0 \mu\text{g/dl}$, TMP/SMX $\geq 4/76 \mu\text{g/dl}$, ceftriaxona $\geq 2.0 \mu\text{g/dl}$.

La interpretación de los resultados obtenidos se realizó acorde al manual de pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos (onceava información del año 2001) de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Las pruebas se realizaron con las cepas control *H. Influenzae* ATCC 49247 y *S. pneumoniae* ATCC 49619 respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7

SEROTIPIFICACIÓN DE *S. PNEUMONIAE*

Las cepas de *S. pneumoniae* fueron transportadas al Departamento de Diagnóstico Epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Pública ubicado en Cuernavaca, Morelos para su serotipificación. Se utilizó la reacción de Quellung y el sistema abreviado de tipificación que consiste en 12 pozos de suero producidos por el Statens Seruminstitut (Copenhagen, Dinamarca) para determinar su serotipo.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el paquete SPSS versión 10.0 para Windows. Se describen los resultados mediante promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana, mediante mediana con valores mínimos y máximos para variables numéricas, y por medio de porcentajes o proporciones para variables categóricas o nominales.

RESULTADOS

Se capturaron un total de 151 niños, 78 provenientes de la Estancia Infantil y 73 del Centro de Salud. La edad promedio en el grupo de asistentes a la Estancia Infantil fue 38 meses (rango de 10 a 67 meses), y en el grupo asistente al Centro de Salud 33 meses (rango de 1 a 70 meses).

De las 151 muestras procesadas, 8 (5.3 %) resultaron positivas a *H. influenzae* tipo B, 4 (5.1 %) en la Estancia Infantil y 4 (5.5 %) en los asistentes al Centro de Salud. El promedio de edad de los niños colonizados fue 37.5 meses con rangos de 4 a 68 meses. Todos los niños recibieron tres dosis de vacuna contra *H. influenzae* tipo B a excepción de un niño de 4 meses que al momento de su ingreso al estudio tenía una sola dosis.

Tabla I
Susceptibilidad a los antimicrobianos en las 8 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b aisladas

Antibiótico y MIC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	No.	(%) de cepas
Ampicilina		
S ≤ 1	4	(50)
I 2	2	(25)
R ≥ 4	2	(25)
Trimetoprim/Sulfametoxazol		
S $\leq 0.5/9.5$	5	(62.5)
I 1/19-2/38	1	(12.5)
R $\geq 4/76$	2	(25.0)
Cloranfenicol		
S ≤ 2	8	(100)
I 4	0	(0)
R ≥ 8	0	(0)
Ceftriaxona		
S ≤ 2	8	(100)
I 4	0	(0)
R ≥ 16	0	(0)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la Tabla I, se presenta la susceptibilidad a los antimicrobianos de las 8 cepas de *H. influenzae* tipo B, se observa que el 25 % fueron resistentes a la ampicilina, 25 % a TMP/SMX; mientras que el 100 % fueron sensibles a cloranfenicol y a ceftriaxona.

Por otra parte, de las 151 muestras procesadas, 57 (37.7 %) fueron positivas a *S. pneumoniae*, 43 (55.1 %) en la Estancia Infantil y 14 (19.2 %) en el Centro de Salud.

La Tabla II muestra la distribución de los serotipos aislados. Los serotipos 6B (26.3 %), 19F (14 %), 6A (10.5 %), 18A (7 %), 23F (5.3 %) sumaron el 63.1 % de los serotipos tipificados.

Tabla II
Distribución de serotipos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas

Tipo/Grupo	No. de aislamientos EI* (%)	No. de aislamientos CS** (%)	Total (%)
6B	15 (34.9)	0 (0)	15 (26.3)
19F	8 (14.0)	2 (14.3)	8 (14.0)
6A	4 (9.3)	2 (14.3)	6 (10.5)
18A	2 (4.7)	2 (14.3)	4 (7.0)
23F	3 (7.0)	0 (0)	3 (5.3)
15B	1 (2.3)	2 (14.3)	3 (5.3)
17	2 (4.7)	0 (0)	2 (3.5)
20	0 (0)	2 (14.3)	2 (3.5)
3	2 (4.7)	0 (0)	2 (3.5)
15A	0 (0)	1 (7.1)	1 (1.8)
15C	1 (2.3)	0 (0)	1 (1.8)
18F	0 (0)	1 (7.1)	1 (1.8)
35	1 (2.3)	0 (0)	1 (1.8)
28 UABS(+)	1 (2.3)	0 (0)	1 (1.8)
No tipificable	5 (11.7)	2 (14.3)	7 (12.3)
Total	43	14	57

*EI=Estancia Infantil
**CS=Centro de Salud

Por grupo de edad, no se encontró diferencia significativa en la frecuencia de colonización de *S. pneumoniae* con 9 aislamientos en niños de 1 a 17 meses, 17 en niños de 18 a 35 meses, 11 en niños de 36 a 52 meses y 18 en niños de 53 a 69 meses (Gráfica I).

Se realizó la susceptibilidad de los 57 *S. pneumoniae* aislados a cuatro antibióticos (Tabla III). Se encontró que 20 (35.1 %) cepas fueron sensibles a penicilina, 37 (64.9 %) con resistencia intermedia y no se encontró ninguna cepa con alta resistencia; en tanto que TMP/SMX presentó una resistencia de 28 cepas (49.1 %), eritromicina 35 cepas (61.4 %) y Ceftriaxona 1 cepa (1.8 %). Los serotipos 6B y 19 F presentaron una mayor resistencia a penicilina, Trimetoprim/Sulfametoxazol y a eritromicina como se presenta en la tabla IV.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfico I
Distribución de Serotipos por edad

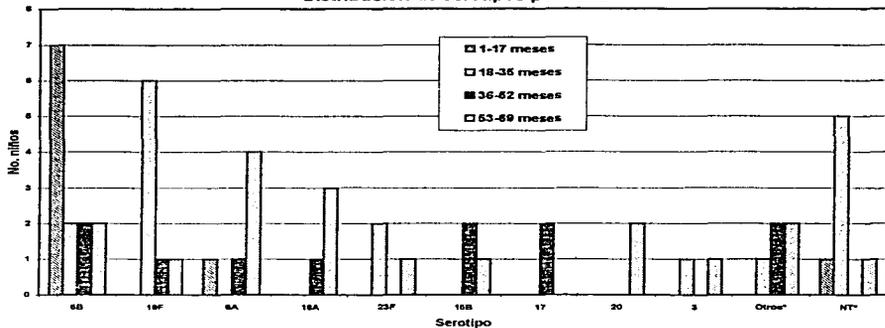


Tabla III
Susceptibilidad a los antimicrobianos en las 8 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas

Antibiótico y MIC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	No.	(%) de cepas
Penicilina		
S < 0.06	20	(35.1)
I 0.12-1	37	(64.9)
R \geq 2.0	0	(0)
Trimetoprim/Sulfametoxazol		
S < 0.5/9.5	17	(29.8)
I 1/19-2/38	12	(21.1)
R \geq 4/76	28	(49.1)
Eritromicina		
S < 0.25	22	(38.6)
I 0.5	0	(0)
R \geq 1.0	35	(61.4)
Ceftriaxona		
S < 0.5	53	(93)
I 1.0	3	(5.3)
R \geq 2.0	1	(1.8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla IV
Resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* por serotipo

Serotipo	Antibiótico			
	Penicilina*	TMP/SMX**	Entromicina***	Ceftriaxona**
6B	12(32.4)	15 (37.5)	13 (37.1)	---
19F	8 (21.8)	8 (20)	8 (22.9)	3 (7.9)
6A	4 (10.8)	5 (12.5)	5 (14.3)	---
18A	---	---	---	---
23F	3 (8.1)	3 (7.5)	1 (2.9)	---
15B	---	---	---	---
17	---	---	---	---
20	---	1 (2.5)	---	---
3	---	---	---	---
15A	---	---	---	---
15C	1 (2.7)	1 (2.5)	1 (2.9)	---
18F	1 (2.7)	1 (2.5)	1 (2.9)	---
35	1 (2.7)	---	---	---
28 UABS(+)	---	---	---	---
No tipificable	7 (18.9)	6 (15)	6 (17.1)	1 (2.5)
Total	37	40	35	4

*Resistencia intermedia

**Suma resistencia intermedia y alta resistencia

***Alta resistencia

DISCUSIÓN

La flora nasofaríngea se encuentra en constante cambio siendo colonizada transitoriamente por flora patógena capaz de producir enfermedad local o invasora^{2,5,25,26}. Diversos estudios han demostrado un incremento en el estado de portador de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b en niños asistentes a guarderías^{2,7}. El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia del estado de portador y la sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b en dos grupos diferentes de niños sanos.

Previo a la implementación de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b, este microorganismo era la principal causa a nivel mundial de meningitis bacteriana y el responsable de un gran número de otras infecciones como neumonía, epiglottitis, celulitis, bacteremia, y en menor frecuencia de otitis media en niños menores de cinco años de edad²⁷. En 1995, se observó en Estados Unidos y Canadá una disminución del 95 % en las enfermedades causadas por *H. influenzae* tipo b. Esta rápida reducción de la incidencia de enfermedad causada por *H. influenzae* tipo b es secundaria, en parte, por la capacidad de la vacuna en reducir la frecuencia de portadores faríngeos del microorganismo, llevando, cuando es aplicada sistemáticamente, a la reducción en los rangos de exposición e infección aún en aquellos que no han sido inmunizados²⁸.

En México, la prevalencia global del estado de portador de *H. influenzae* tipo B previo a la introducción de la vacuna conjugada en el Esquema Nacional de Vacunación



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

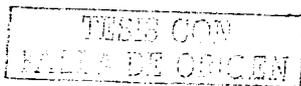
se reportaba con rangos de 1 % a 10 %^{1,9,11,16}. En un estudio realizado por Gatica-Marquina y cols. (1994) se encontró 10.2 % de colonización en niños de guardería y 3.9 % en población abierta⁴. No existen datos al respecto posterior a la introducción de la vacuna conjugada. En nuestro estudio la frecuencia de portadores (5.3 %) no presentó cambio a la observada además de no encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos estudiados. En circunstancias especiales, como es el caso de contactos intradomiciliario de un niño con meningitis por *H. influenzae* tipo b la prevalencia de portadores para esta bacteria llega a ser hasta de 32 % por lo que se debe implementar manejo profiláctico en estos casos¹. Los datos obtenidos podrían sugerir que no ha cambiado la frecuencia del estado de portador de *H. influenzae* tipo b en nuestro medio. Es importante señalar que la memoria inmunológica, como la producción de anticuerpos es imperfecta, y no es razonable esperar lo contrario^{29,30}.

En cuanto a la susceptibilidad a los antimicrobianos, en las cepas estudiadas se observó que los patrones de resistencia fueron similares. Por lo que respecta a la ampicilina, se encontró una resistencia de 25 %, similar a lo reportado por Miranda-Novales¹⁶. Por otro lado se encontró que la resistencia a TMP/SMX fue de 25 %, dato que contrasta con lo reportado por García Ramos y cols., quienes reportan únicamente una resistencia de 5 % en todos sus aislamientos¹¹. No se encontraron cepas resistentes a cloranfenicol y ceftriaxona por lo que pueden considerarse como tratamiento de primera elección en enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b.

S. pneumoniae con frecuencia se aísla del tracto respiratorio alto en individuos sanos, especialmente en niños preescolares en los que se manejan prevalencias de 25 % a 60 %, tendiendo a disminuir en edades mayores³¹. Diversos estudios han demostrado la fuerte asociación entre la asistencia a guardería y el incremento de colonización por *S. pneumoninae*, especialmente con cepas resistentes. Esto se encuentra en relación al contacto estrecho de los niños cuidados en guardería, lo que favorece la transmisión de bacterias por medio de microgotas^{3,4,12,32}. A pesar de que la relación exacta entre la colonización nasofaríngea con *S. pneumoniae* y la aparición de enfermedad aún no se encuentra clara, se ha observado que la colonización nasofaríngea precede a la invasión local y enfermedad^{5,8,25}.

Nuestros resultados confirman los hallazgos encontrados por estudios similares realizados en la década anterior^{4,12,14,32}. De las 151 muestras procesadas, 57 (37.7 %) fueron positivas a *S. pneumoniae*, 43 (55.1 %) en la Estancia Infantil y 14 (19.2 %) en el Centro de Salud. En nuestro estudio los serotipos encontrados con mayor frecuencia fueron 6B, 19F, 6A, 18A, 23F; los cuales sumaron el 63.1% de todas las sepas aisladas. Estos serotipos han sido encontrados como los principales causantes de enfermedad invasora (neumonía y meningitis) en México^{32,33}. El Grupo Sierva-Vigía, en el periodo 1993-1999, encontró que los serotipos causantes de enfermedad invasora en nuestro medio fueron 6A/6B, 23 F, 14, 19F, y 19A²⁴.

Se encontró una elevada resistencia a penicilina en las cepas de *S. pneumoniae* aisladas (64.9%). La mayor resistencia se presentó en los niños asistentes a guardería (72.1 %) a comparación de los niños cuidados en casa (42.9 %); aunque es de llama la atención que no se encontró ninguna cepa con alta resistencia a penicilina, lo que contrasta con lo reportado por otros autores que manejan rangos de 11 % a 44 %^{12,16}. El grupo Sierva Vigía encontró una resistencia global de *S. pneumoniae* causante de enfermedad invasora de 46.9%, con 21.1 % de aislamientos con alta resistencia a penicilina²⁴. Nuestros resultados también confirman la baja susceptibilidad de



S. pneumoniae a otros antibióticos. Se encontró una resistencia a TMP/SMX de 70.2 % y a eritromicina de 61.4 % en tanto que la susceptibilidad a ceftriaxona fue de 93 %.

La presencia de *S. pneumoniae* de alta resistencia varía con el área geográfica. Alrededor del mundo, los serotipos asociados con mayor resistencia son 14, 23 F y 6B, los cuales suman 78 % de los aislamientos resistentes^{18,19,24}. Las vacunas conjugadas ofrecen una buena cobertura contra estas las cepas, proveyendo una adecuada inmunogenicidad en niños menores de dos años^{34,35}, aunque no incluyen el serotipo 19A, que ha sido identificado como uno de los serotipos con mayor resistencia en Latinoamérica⁸¹. Se ha estimado que la vacuna heptavalente neumocócica provee una protección contra enfermedad invasora aproximada de 61.9 %^{36,37}. En nuestro estudio se encontró que el 52.6 % de los serotipos aislados forman parte de los serotipos incluidos en la vacuna heptavalente contra neumococo. Por lo tanto, su aplicación puede prevenir la aparición, tanto de enfermedad local, como enfermedad invasora en niños menores de 2 años.

Como conclusiones de la información presentada en este estudio, hay que destacar la elevada frecuencia de portadores sanos de *S. pneumoniae* en los asistentes a guarderías a comparación de niños cuidados en casa, así como un alta proporción de cepas resistentes de neumococo. Por lo tanto es necesario tomar medidas para disminuir la circulación de bacterias en las guarderías incluyendo la aplicación de vacunas neumocócicas para evitar la aparición de enfermedades invasoras.

Por otra parte, a frecuencia de aislamiento de *H. influenzae* tipo b pese a implementarse en el esquema la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b no ha cambiado con respecto a estudios previos a la introducción de la misma, lo cual es probablemente secundario a que la memoria inmunológica, como la producción de anticuerpos es imperfecta, y no es razonable esperar lo contrario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trejo JA, Guiserafré H, García M, et al. Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* a la ampicilina y al cloranfenicol en niños de la ciudad de México. Bol Hosp. Infant Mex 1981;38:79-86.
2. Lee GM, Harper MB. Risk of Bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b Era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:624-628.
3. Raymond J, Thomas I, Moulin H, et al. Sequential Colonization by *Streptococcus pneumoniae* of Healthy Children Living in an Orphanage. J Infect Dis 2000;181:1983-8.
4. Gatica-Marquina R, Echániz G, Rangel H, Velázquez ME. Colonización bacteriana nasofaríngea en niños que asisten a guardería y niños cuidados en casa. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1993;6:191-5.
5. Levine OS, Farley M, Harrison L, et al. Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Children: A Population-based Case-Control Study in North America. Pediatrics 1999;103:p e28.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. Reichler MR, Alphin A, Breiman RF, et al. The Spread of Multiply Resistant *Streptococcus pneumoniae* at a Day Care Center in Ohio J Infect Dis 1992;166:1346-53.
7. Boken D, Chartrand S, Smith E, et al. Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers Pediatr Infect Dis J 1996;15:667-72.
8. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children Pediatr Infect Dis J 1999;18:517-23.
9. Levine O, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions Pediatr Infect Dis J 1998;17:S95-S113.
10. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean Pediatr Infect Dis J 1997;16:780-787.
11. García E, Viveros MG, González H, et al. Caracterización y resistencia de las cepas de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* aisladas de la nasofaringe de portadores Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1998;11:17-24.
12. Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez R, et al. Carriage of antibiotic-resistant pneumococci in a cohort of a daycare center Salud Pub Mex 2002;44:26-32.
13. Guiscafré H, García-Melgar M, Jaime-C M, et al. Frecuencia de *Haemophilus influenzae* resistente a penicilina y de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina en portadores sanos Arch Invest Med 1981;12:141-51.
14. Calderón-Jaimes E, Echániz-Avilés G, Conde-González C, et al. Resistencia y serotipificación de 83 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de niños portadores asintomáticos y enfermos Bol Med Hosp. Infant Mex 1993;50:854-60.
15. Villaseñor-Sierra A, Herrera-Basto E, Vázquez-Salazar P, et al. Prevalencia de estado de portador de *Haemophilus influenzae* en niños de Ciudad Nezahualcóyotl, Estado de México, México Salud Pub Mex 1996;38:87-92.
16. Miranda Novales MG, Solórzano F, Velásquez R, et al. Características de los aislamientos de *Haemophilus influenzae* de portadores asintomáticos en edad pediátrica y su relación con resistencia a antimicrobianos Bol Hosp. Infant Mex 1995;52:148-153.
17. Barnes D, Whittier S, Gilligan P, et al. Transmission of Multidrug-Resistant Serotype 23 F *Streptococcus pneumoniae* in Group Day Care: Evidence Suggesting Capsular Transformation of the Resistant Strain In Vivo J Infect Dis 1995;171:890-6.
18. Appelbaum PC. Epidemiology and *in vitro* Susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Pediatr Infect Dis J 1996;15:932-939.
19. Lee NY, Song JH, Peck KR, et al. Carriage of Antibiotic-Resistant Pneumococci among Asian Children: A Multinational Surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Clin Infect Dis 2001;32:1463-9.
20. Guiscafré H, Solórzano F, Delgado O, Muñoz O. *Haemophilus influenzae* type b meningitis resistant to ampicillin and chloranphenicol Arch Dis Child 1986;61:691-2.
21. Mendelman PM, Doroshov CA, Gandy SL, et al. Plasmid mediated resistance in multiply resistant *Haemophilus influenzae* type b causing meningitis: molecular characterization of one strain and review of the literature J Infect Dis 1984;150:30-9.

TESIS CON
VALOR DE OBRAS

22. Garney R.J. McMullin GP. Meningitis due to beta lactamase producing type b *Haemophilus influenzae* resistant to chloramphenicol Br Med J 1983;287:1183-4.
23. Miranda-Novales MG. *Streptococcus pneumoniae*: Low Frequency of Penicillin Resistance and High Resistance to Trimetoprim-Sulfamethoxazole in Nasopharyngeal Isolates from Children in a Rural Area in Mexico Arch of Med Res 1997; 28: 559-563
24. Sierva-Vigía Group Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sierva-Vigía Group, 1993 to 1999 Pediatr Infect Dis J 2001;20:959-67.
25. Kellner JD, McGeer A. Cetron MS. et al. The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease Pediatr Infect Dis J 1998;17:279-286.
26. Ghaffar F. Friedland IR. McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* Pediatr Infect Dis J 1999;18:638-646.
27. Sosa-Iglesias EG. Anaya-Medina A. Portillo-Gómez L. et al. Biotypes and Serotypes of *Haemophilus influenzae* of clinical isolates from Mexican Children Arch Med Res 1998;29:133-36.
28. Wenger JD Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b diseases and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada Pediatr Infect Dis J 1998;17:S132-S136.
29. Goldblatt D, Miller E, McCloskey N, Cartwright K. Immunological response to conjugate vaccines in infants: follow up study. BMJ 1998; 316: 1570-1.
30. Lucas AH, Granoff DM, Imperfect memory and the development of *Haemophilus influenzae* type b disease Pediatr Infect Dis J 2001;20(3):235-239.
31. Stratchounski LS. Kretchikova OI. Kozlov RS. et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children in day-care centers: result of a multicenter study in Russia Pediatr Infect Dis J 2000;19:196-200.
32. Calderón-Jaimes E. Echániz-Avilés G. Conde-González E. et al. Resistencia y serotipificación de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en niños portadores asintomáticos y enfermos Bol Med Hosp. Infant Mex 1993;50:854-860.
33. Echániz-Avilés G. Carnalla-Barajas N. Soto-Noguerón A. et al. Capsular types of *Streptococcus pneumoniae* causing disease in children from México City Pediatr Infect Dis J 1995;14:907-908.
34. Sorensen RU. Leiva LE. Giangrosso PA. et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine Pediatr Infect Dis J 1998;17:685-91.
35. Rennels MB. Edwards KM. Keyserling HL. et al. Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Vaccine Conjugated to CRM₁₉₇ in United States Infants Pediatrics 1998;101:604-611.
36. Shinefield HR. Black S. Ray P. et al. Safety and Immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers Pediatr Infect Dis J 1999;18:757-63
37. Overturf GD. Technical Report: Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccines and Antibiotic Prophylaxis Pediatrics 2000;106:367-376.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN