



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

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

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD
INVASIVA POR *Streptococcus pneumoniae* EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL.

TESIS DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. ROSA PATRICIA VIDAL VÁZQUEZ



INP

MEXICO, D. F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD
INVASIVA POR *Streptococcus pneumoniae* EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL.**

TESIS DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :
DRA. ROSA PATRICIA VIDAL VÁZQUEZ



INP

MÉXICO, D.F.

2003

Agradecimientos

A mis padres y hermanos, por su gran apoyo, amor y comprensión para llegar a esta etapa de mi vida.

A mis maestros, por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia.

En especial al Dr. Napoleón González Saldaña, que es un gran maestro y una gran persona.

Al Dr. Marte Hernández, Dr. Luis Xochihua, Dr. Agustín de Colsa, Dra. Patricia Saltigeral, quienes han sido maestros y amigos.

Al Dr. Pedro Gutiérrez por ser un gran maestro, una gran persona y ejemplo a seguir.

A mis amigos por su apoyo.

A todos ellos GRACIAS

ÍNDICE

RESUMEN

- I. ANTECEDENTES
- II. JUSTIFICACIÓN
- III. OBJETIVO
- IV. HIPÓTESIS
- V. DISEÑO DE ESTUDIO
- VI. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO
- VII. DEFINICIONES OPERACIONALES
- VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS
- X. RESULTADOS
- XI. DISCUSIÓN
- XII. CONCLUSIONES
- XIII. BIBLIOGRAFÍA
- XIV. ANEXOS

Palabras clave: factores de riesgo, neumococo, pacientes pediátricos, enfermedad invasiva, riesgo, *Streptococcus pneumoniae*.

Factores de riesgo para enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez, Dr. Napoleón González Saldaña, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón, QFB. Patricia Arzate Barbosa

Resumen.

Justificación. La frecuencia de enfermedad invasiva varía de acuerdo a los serotipos predominantes en cada país, en México no se conoce la frecuencia de enfermedad invasiva, ni los factores de riesgo para enfermedad invasiva en la población pediátrica. Es importante conocer los factores de riesgo relacionados con enfermedad invasiva, ya que actualmente se cuenta con una vacuna para neumococo, que por el momento no está disponible para toda la población, por lo que identificar la población de riesgo es útil para enfocar los esfuerzos de atención y vacunación en esa población.

Objetivo. 1) Identificar los factores de riesgo para enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel, 2) Conocer la frecuencia de infección por *S. pneumoniae* en un Hospital pediátrico de tercer nivel. 3) Conocer la evolución de pacientes con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*.

Material y métodos. Estudio observacional, comparativo, retrospectivo, de casos y controles. Se incluyeron niños que asistieron al INP de enero de 1994 a diciembre del 2001, en los que se diagnóstico infección por *S. pneumoniae* confirmada por cultivo. El cálculo de la muestra se basó en análisis de factores de riesgo realizado por Levine. Se analizaron variables demográficas, asistencia a guardería, antibióticos previos a la infección, alimentación al seno materno, asma, enfermedad subyacente, uso de esteroide y otros factores de riesgo sugeridos por algunos autores, se registró además la susceptibilidad de los microorganismos, sitio de aislamiento y evolución clínica y bacteriológica de los pacientes.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 81 pacientes, 45 niños (55.5%) y 36 niñas (44.5%). Las edades de los pacientes fueron de 12 días a 180 meses con una media de 41 meses en los casos y 41.13 para los controles. Se analizaron las siguientes variables como factores de riesgo como fueron hacinamiento, administración de antibióticos u hospitalización en los últimos 3 meses, episodios de otitis media en los 3 meses previos, alimentación al seno materno, estado de nutrición, enfermedad subyacente; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. No hubo correlación en cuanto a la invasividad de las cepas y su patrón de sensibilidad a antibióticos, ni a la respuesta clínica de los niños estudiados. Los diagnósticos más frecuentes fueron meningitis (34.5%), neumonía (30.8%) y bacteriemia (25.9%). El tiempo de evolución el ingreso al hospital de los pacientes fue de 4.7 días. Y las secuelas se reportaron en un porcentaje mayor al reportado en otros estudios (40.7%).

Conclusiones: 1) No existe ninguna relación entre la invasividad y patrones de susceptibilidad de las cepas de *S. pneumoniae*. 2) La prevalencia de *S. pneumoniae* con alta resistencia a la penicilina en México es del 30%. 3) No se encontraron factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en nuestra población.

Antecedentes.

El *Streptococcus pneumoniae*, comúnmente conocido como neumococo, es el patógeno bacteriano más importante en la práctica pediátrica. Es la principal causa de neumonía de origen bacteriano, de otitis media y sinusitis e incluso bacteriemia primaria, cuando invade el torrente circulatorio atraviesa la barrera hematoencefálica causando meningitis bacteriana. Puede ocasionar otras infecciones como peritonitis, infecciones de piel y tejidos blandos, en estas últimas no es el principal agente etiológico.

Hasta hace algunos años el *Haemophilus influenzae* tipo b era el principal agente causal de meningitis bacteriana en niños menores de 5 años, actualmente con la aplicación de la vacuna para *H. influenzae* ha habido una disminución importante de la infección causada por ese microorganismo, y el *Streptococcus pneumoniae* se ha convertido en el agente causal más frecuente de meningitis bacteriana y bacteriemia y neumonía adquirida en la comunidad (1, 2)

El *Streptococcus pneumoniae* es un diplococo Gram-positivo, en la actualidad se han identificado más de 90 serotipos. La clasificación en serotipos y serogrupos se basa en las características del polisacárido capsular. El polisacárido capsular tiene además funciones importantes, ya que evita la fagocitosis por macrófagos, por lo que es el responsable de la invasividad y virulencia del microorganismo, y además de que induce el desarrollo de resistencia antimicrobiana (1,2)

La infección por neumococo determina inmunidad permanente contra serotipo, existe cierto grado de inmunidad cruzada entre serotipos, sin embargo ya que actualmente se conocen más de 90 serotipos es difícil alcanzar inmunidad contra la infección por neumococo, por lo que a pesar de la introducción de una vacuna continua siendo un agente productor de infecciones principalmente en niños y ancianos, edades en las que alcanza el pico máximo de incidencia. (2)

La importancia de cada uno de los serotipos varía de acuerdo a la región geográfica. En Estados Unidos los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F Y 23F, son los que más frecuentemente causan infección invasiva en niños. (2)

En los países en desarrollo los serogrupos 14, 6, 19, 18, 9, 23, 7, 4, 1 y 15 en ese orden son los más comúnmente implicados en la enfermedad.

La presencia de colonización del tracto respiratorio es uno con este microorganismo es uno de los factores asociados con la presencia de enfermedad, las edades en las que hay un mayor porcentaje de colonización es en menores de 5 años. El riesgo de progresión de la colonización a la enfermedad parece ser mayor en los primeros meses después de que un nuevo serotipo coloniza la nasofaringe, un 15% presentan enfermedad en el primer mes después de la colonización con un nuevo serotipo. (2)

Algunos estudios muestran que aquellos niños que presentan colonización antes de los 3 meses de edad presentan con mayor frecuencia otitis media aguda, en comparación de los que se colonizan en edades mayores, esto también se ha observado para otros microorganismos causantes de otitis media aguda. (2)

La inmunidad local en la mucosa nasofaríngea, así como la inmunidad sistémica son algunos de los factores que median la progresión de la enfermedad. La infección viral contribuye a la colonización de la mucosa con patógenos bacterianos, ya que además inhibe la función fagocítica en el tracto respiratorio, por que la mayor frecuencia de infecciones por *S. pneumoniae* se presentan en los meses de invierno. (2)

El *S. pneumoniae* es uno de los muchos microorganismos que colonizan la nasofaringe, se logra aislar en 5 – 10% de los adultos sanos y 10 – 20% de los niños sanos. Algunos estudios han mostrado que la primera colonización en niños sanos se presenta a los 6 meses de edad y puede ser detectado por 4 meses. En adultos un mismo serotipo persiste por 2 a 4 semanas aunque este periodo puede prolongarse. (4)

La importancia de la colonización en niños y adultos es que representa una fuente de contagio para otras personas en las que puede causar enfermedad. (4,5)

El neumococo se transmite en forma directa por contacto estrecho a través de gotas de secreciones, por lo que las escuelas, guarderías, asilos, campos militares, orfanatos u otros grupos con hacinamiento son sitios importantes para la diseminación del microorganismo y que se han relacionado con epidemias. (5,6, 7)

Entre los principales factores de riesgo para presentar enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* tenemos la edad, pacientes menores de 5 años, principalmente

entre 1 a 23 meses, ya que en ellos es más frecuente la colonización del tracto respiratorio por este microorganismo, la asistencia a guarderías en los niños de 2 meses a 5 años se incrementa al riesgo por el contacto con otros niños y adultos con colonización de nasofaringe, además grupos de pacientes con inmunodeficiencia, asplenia anatómica o funcional, anemia de células falciformes, otras hemoglobinopatías, inmunodeficiencia humoral, síndrome nefrótico, VIH, cáncer, malformaciones congénitas. (8, 9, 10, 11, 12,13) Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección por cepas de neumococo resistente es el uso previo de antibióticos betalactámicos (14, 15, 16) y Melander reporta una correlación significativa entre el uso previo de trimetoprim con sulfametoxazol, amoxicilina, macrólidos y cefalosporinas, con el aislamiento de cepas colonizantes de nasofaringe de neumococo resistente a la penicilina, dicha correlación no se encuentra si el antibiótico recibido era penicilina V potásica (17). En un estudio comparativo realizado por Levine en 1999, se encontró una asociación significativa para infección invasiva por neumococo entre pacientes que asisten a guardería y que habían recibido antimicrobianos, o habían tenido un episodio de otitis en los últimos 3 meses, con diferencias significativas, encontrando menor frecuencia de infección invasiva en pacientes con alimentación al seno materno. (18)

La incidencia de otitis media por neumococo en EU es de 7, 000,000 de casos, 500,000 casos de neumonía al año, 50,000 casos de bacteriemia y 3,000 casos de meningitis por año (4) Estudios realizados con timpanocentesis ubican al *S. pneumoniae* como responsable de un 40 – 50% de los episodios de otitis media aguda en niños de 6 meses a 4 años. (5)

La enfermedad invasiva se define como el aislamiento de *S. pneumoniae* de sangre, líquido pleural o líquido cefalorraquídeo.

En Estados Unidos se reporta se presenta aproximadamente de 150 casos por 100 000 habitantes por año, en niños menores de 2 años. (12,19, 20)

La enfermedad invasiva es relativamente común en recién nacidos y niños menores de 2 años, disminuye su incidencia en adolescentes y adultos jóvenes y se incrementa nuevamente a partir de los 65 años. La CDC reporta una incidencia aproximada de enfermedad invasiva de 165 - 203 casos/100 000, con una incidencia pico de 235casos/100 000 entre los 6 – 11 meses. (6)

La incidencia de meningitis por neumococo en menores de 1 año es aproximadamente de 10/100 000 habitantes. El neumococo es una de las principales bacterias causantes de bacteriemia, con un porcentaje que oscila de 85-92%, de los cuales un 10% progresan a meningitis.

En Estados Unidos se reporta al neumococo como responsable del 28 – 35% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad, (7) con una incidencia de 23 por 100, 000 habitantes por año en menores de 5 años (15)

La mortalidad en general en la infección por neumococo en Estados Unidos es aproximadamente de 40,000 muertes por año, principalmente en los casos de meningitis, y bacteriemia. En niños la mortalidad ocurre principalmente en pacientes con meningitis, inmunocomprometidos y pacientes con asplenia anatómica o funcional (21-25)

La susceptibilidad a la penicilina según la definición del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, con una concentración mínima inhibitoria (MIC) menor de 0.1µg/mL. Las cepas con MIC entre 0.1-1.0µg/mL se clasifican como de susceptibilidad intermedia y con valores mayores o iguales a 2.0µg/mL se clasifican como resistentes, los estándares para determinar la susceptibilidad a las cefalosporinas y carbapenems tiene otros valores.

La resistencia del neumococo a los B-lactámicos está determinada por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), son transpeptidasas que intervienen en la síntesis de la pared bacteriana. (3)

Los principales serotipos relacionados con resistencia a la penicilina son el 6, 14, 19 y 23, sin embargo esto varía de acuerdo con la región geográfica.

Se han considerado algunos factores de riesgo para la adquisición de neumococo resistente a penicilina, entre ellos están tratamiento antimicrobiano previo, asistencia a guarderías, hospitalización y raza blanca, otros autores han relacionado en nivel socioeconómico. (18,19)

La resistencia del neumococo reportada en Estados Unidos es muy variable de una región a otra con un rango de 4.3 a 60.9. (26), en Canadá se reporta una incidencia de neumococo resistente de 11.7 en 1997, España 35, Argentina 24.2, Brasil 18.7, Francia 60, Hong Kong, 26.9, Japón 36.6. (27, 28, 29, 30, 31, 32)

Otro aspecto importante para la identificación de cepas de neumococo resistente, es que algunos estudios han demostrado que 67 a 97% de las

cepas de neumococo resistente a la penicilina son resistentes a los macrólidos. (33, 34)

En Chile en el año de 1999 Trucco reporta una resistencia a *S. pneumoniae* a penicilina de 24.2% (35), en Chile se reporta de un total de 543 aislamientos un 20.3% de resistencia a la penicilina, de las cuales 76.6% mostraron cierto grado de resistencia a la ceftriaxona, y del total de aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina el 49% mostraron resistencia a más de 3 antibióticos. (36)

La resistencia en Cuba es de 42.9% aproximadamente en los aislamientos de pacientes enfermos, sin embargo en los aislamientos de pacientes portadores se encuentra una resistencia de 61.4% (37), Ecuador reporta una resistencia del 80%. (38), Venezuela reporta un 45% de cepas resistentes en el año de 1997. (39)

En México la resistencia de neumococo a la penicilina en 1992 fue de un 28.9%, la resistencia de las cepas invasoras fue de 42%(40), en Cuernavaca se reporta una resistencia del 48.2% en cepas invasoras (41)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se encontró un 32.9% de cepas resistentes a la penicilina, de las cuales 13.4% fueron cepas con alta resistencia a la penicilina, de un total de 149 cepas, 59 fueron cepas causantes de enfermedad invasora y 90 no invasoras. (42)

Aunque se han reportado algunos estudios que documentan falla clínica y bacteriológica en pacientes con meningitis que fueron manejados con cefalosporinas de amplio espectro, el impacto clínico de estas cepas en infecciones a otros niveles no ha sido aún determinado. Un estudio realizado en adultos con neumonía neumocócica en adultos sugiere que la presencia de serotipos resistentes a penicilinas y cefalosporinas no parece incrementar la mortalidad en esta población de pacientes (43) Para los pacientes que fueron tratados con penicilina G o ampicilina, la mortalidad fue de 25% de los 24 pacientes con neumococo resistente a la penicilina y 19% en los 126 con cepas susceptibles a la penicilina. Los resultados fueron similares en aquellos pacientes que fueron tratados con ceftriaxone o cefotaxime, con una mortalidad de 22% en 59 pacientes con cepas resistentes a la penicilina y 25% de 127 aislamientos susceptibles a la penicilina. Además parece haber poca correlación entre la terapia antimicrobiana específica, resultados de

susceptibilidad, y resultados clínicos, estos resultados fueron reportados en 12 niños con bacteriemia (23)

La Dra. Tan en 1992 reporta su estudio de infecciones sistémicas por neumococo resistente a la penicilina, en el que estudia 19 casos de los cuales 11 pacientes tuvieron tratamiento hospitalario y 8 en forma ambulatoria, 3 con cefalosporina intramuscular y 5 con amoxicilina clavulanato, 18/19 paciente tuvieron buena respuesta al manejo inicial y solo un paciente tuvo deterioro clínico durante el tratamiento, un paciente con meningitis tuvo secuelas auditivas con hipoacusia. (44)

Leggiandro en su estudio reporta 13 pacientes manejados en forma ambulatoria que cursaron con infección por neumococo resistente, 5 cursaron con otitis media, 4 neumonía demostrada radiográficamente, 2 bronquitis, 1 bacteriemia. 8 de los pacientes tuvieron evolución adecuada con el tratamiento inicial, 4 de los pacientes con otitis y uno con otitis y bacteriemia requirieron cambio de esquema antimicrobiano, debido a resultados de susceptibilidad y no mejoría clínica. (45)

Moreno en 1995, publica un estudio de bacteriemia por neumococo resistente a penicilina en la que pacientes con VIH, uso previo de antibióticos β - lactámicos, menos de 3000 leucocitos/mm³, sepsis, ventilación mecánica presentaron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con cepas no susceptibles, además de un mayor índice de falla clínica en los pacientes con infecciones por cepas no susceptibles con p 0.06. (46)

Pallares reporta en su estudio prospectivo de 10 años, de un total de 494 aislamientos de hemocultivo, 412 de pacientes con neumonía, 49 con meningitis y 33 con bacteriemia, 28% de los pacientes murieron, los factores pronósticos para mortalidad fueron edad mayor de 70 años, enfermedad subyacente, falla cardíaca, choque, neumonía de focos múltiples, leucopenia y neumonía nosocomial. (47)

En otro estudio Pallares estudió 25 episodios de neumonía por neumococo resistente a la penicilina, estos pacientes fueron manejados con penicilina a dosis altas encontrando que 7 de 15 pacientes con resistencia intermedia mejoraron con el tratamiento inicial y 5 de 10 con resistencia elevada mejoraron con el tratamiento inicial. (48)

Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos de América, analiza la evolución de pacientes con meningitis por neumococo con relación a la susceptibilidad a la penicilina del neumococo. Se analizan 180 pacientes de los cuales el 7.7% murió, no obstante ninguna de las muertes pudo atribuirse a falla bacteriológica, el 25% tuvieron secuelas neurológicas, 32% desarrollaron hipoacusia uni o bilateral, el 19.3% de sus aislamientos fueron resistentes a la penicilina y 7% resistentes a la ceftriaxona (49)

Kaplan en 1998 reporta un estudio de 3 años de infección sistémica por neumococo, en el que se estudiaron un total de 1291 episodios de infección sistémica por neumococo, encontrando que la administración previa de betalactámicos fue el principal factor de riesgo asociado a la adquisición de cepas no susceptibles, la mortalidad de los pacientes (19 niños), se presentó en 3 pacientes con bacteriemia, 15 meningitis y 1 neumonía, de los cuales 15 eran susceptibles a penicilina, 2 susceptibilidad intermedia y 2 resistentes, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad con relación a la susceptibilidad a antimicrobianos. (50)

Justificación.

Hasta el momento conocemos la incidencia de infección causada por *S. pneumoniae* en algunas instituciones, que si bien no constituyen la incidencia real en nuestro país, son los reportes con los que se cuenta al momento ya que no es una infección de notificación obligatoria.

La frecuencia de enfermedad invasiva varía de acuerdo a los serotipos predominantes en cada país en México conocemos cuales son los serotipos más frecuentes, sin embargo no se conoce la frecuencia de enfermedad invasiva ni los factores de riesgo relacionados con enfermedad invasiva en la población pediátrica.

Es importante conocer los factores de riesgo relacionados con enfermedad invasiva, ya que actualmente se cuenta con una vacuna para neumococo; esta vacuna no está disponible para toda la población, por lo que identificar la población de riesgo es útil para enfocar los esfuerzos de atención y vacunación en esa población.

Objetivos:**Objetivo primario:**

1. Evaluar los factores de riesgo para enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Objetivo secundario.

1. Identificar factores de riesgo relacionados a la adquisición de infección invasiva por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.
2. Conocer la frecuencia de infección por *S. pneumoniae* en un Hospital pediátrico de tercer nivel.
3. Conocer la evolución de pacientes con enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*

Hipótesis.

Los pacientes con otitis media y administración de antibióticos en los 3 meses previos, asistencia a guardería, o que no reciben alimentación al seno materno tienen mayor riesgo de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* que los pacientes que no presentan estas características

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, comparativo, retrospectivo, de casos y controles.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de 0 – 17 años.
- Ambos sexos.
- Diagnósticos de infección causada por neumococo confirmada por cultivo en el laboratorio.

Criterios de exclusión

- Pacientes en los que el aislamiento se haya obtenido de exudado faríngeo, ya que dicho aislamiento corresponde a colonización.

Criterios de eliminación

- Pacientes en los que la información del expediente clínico sea insuficiente para el análisis.

Tamaño de la muestra

Se efectuó cálculo estadístico del tamaño muestral teniendo en cuenta el artículo de Levine y colaboradores, en donde se consideran las proporciones de pacientes en el grupo de casos y controles que tuvieron el factor de interés, estratificado por grupos de edad y de acuerdo a la fórmula para estudios comparativos de proporciones $[n=2(p \star Q) \star (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 / (p_1 - p_2)]$, descrita por Rosner y colaboradores, considerando un error alfa de 0.05, un error beta de 0.2 y un poder del estudio de 80%. Dado que para variables como ingreso económico, género o antecedente de asma, la factibilidad de reclutamiento sería imposible se decidió en dichos casos específicos un cálculo de poder de los resultados al final del estudio (post hoc) (Ver tabla)

Factor de interés	Edad de 2 – 11m			12 – 23 meses			24 – 59 meses		
	Pcaso	Pcontrol	n	Pcaso	Pcontrol	n	Pcaso	Pcontrol	n
Asistencia a guardería	0.48	0.21	49	0.55	0.28	52	0.54	0.36	120
Otitis últimos 3 meses	0.49	0.27	76	0.48	0.30	115	0.38	0.15	58
Antibiótico (3 meses)	0.34	0.11	52	0.30	0.13	92	0.64	0.30	34
Seno materno	0.07	0.32	39	0.05	0.06	8150	0.01	0.02	2317
Ingreso económico	0.69	0.53	146	0.58	0.52	1078	0.72	0.60	244
Hacinamiento	0.63	0.48	172	0.59	0.55	2402	0.68	0.51	131
Género	0.69	0.55	188	0.61	0.56	1523	0.56	0.51	1560
Asma	0.15	0.10	686	0.08	0.10	3210	0.07	0.14	301

Material y métodos

Se obtuvieron los registros de los pacientes en los que se aisló *S. pneumoniae* en líquidos corporales o tejido en el laboratorio de bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría a partir de enero de 1994 a diciembre de 2001. Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes, registrando los datos demográficos del paciente como son edad, sexo, número de hermanos en casa y edades de los mismos, número de habitantes en casa, lugar de origen y lugar de residencia, y los factores de riesgo que se han relacionado con enfermedad invasiva por neumococo; entre ellos si acude a guardería, uso de esteroides, desnutrición, episodios de otitis en los 3 meses previos, antimicrobianos en los 3 meses previos, alimentación con leche materna, ingreso mensual familiar, tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el ingreso al hospital, diagnóstico de ingreso, tratamiento antimicrobiano al ingreso, tratamientos concomitantes, modificaciones en el tratamiento antimicrobiano, tiempo de hospitalización, duración de la fiebre y de la sintomatología, secuelas y complicaciones durante o posterior al tratamiento (Anexo 1)

Se registrará además la sensibilidad del microorganismo a la penicilina cefalosporinas, clindamicina y macrólidos, realizado por método de sensidisco en placa (Kirby Bauer) o métodos automatizados (Microscan) La sensibilidad a la penicilina se realiza por el método de Kirby Bauer con disco de oxacilina de 1µg, y para macrólidos, clindamicina, cefalosporinas, carbapenems y

vancomicina se realiza por método automatizado, utilizando como valores estándar para clasificación de sensibilidad los aplicados por la NCCLS, 1999. Se estratificaron los pacientes por grupo de edad y de acuerdo al tipo de infección ya sea invasiva o no invasiva, para los casos y controles.

Definiciones operacionales

Colonización: Aislamiento del microorganismo en sitios en los que puede cultivarse, sin que sea causante de enfermedad en ese sitio, como son nasofaringe, lavado broncoalveolar en ausencia de síntomas de neumonía.

Cura clínica: Desaparición de la sintomatología posterior al tratamiento.

Falla clínica: Persistencia de la sintomatología a pesar del tratamiento antimicrobiano.

Indeterminado: Se consignará como indeterminado cuando no sea posible obtener la información de acuerdo al expediente o resultados disponibles en el laboratorio de microbiología.

Cura bacteriológica: Cultivos negativos posterior al tratamiento.

Falla bacteriológica: Persistencia de cultivos positivos después de terminado el tratamiento y que por lo tanto requieran modificaciones en el manejo (se aplicará en los casos en que se toman cultivos de control).

Definiciones de resistencia según la NCCLS:

Antibiótico	Sensible μg/mL	Intermedio μg/mL	Resistente μg/mL
Penicilina	≤ 0.06	0.1 – 1.0	≥ 2.0
Cefotaxima	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0
Ceftriaxona	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0
Meropenem			≥ 1.0
Imipenem/cilastatina			≥ 1.0
Eritromicina			≥ 1.0
Clindamicina			≥ 1.0
Trimetoprim/sulfametoxazol			≥ 4/76
Cloranfenicol			≥ 8.0
Vancomicina			≥ 1.0

Las cepas de referencia para las cepas aisladas son ATCC® 49619

Las cepas se clasificarán como invasoras y no invasoras de acuerdo al diagnóstico del paciente y sitio de aislamiento del microorganismo; siendo invasoras las aisladas de sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural.

Análisis estadístico.

Se efectuó análisis estadístico a través del paquete SPSS para Windows. Se describieron las variables de interés en el estudio mediante promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana o mediante mediana (Mínimos – Máximos), porcentajes o proporciones para variables numéricas sesgadas, nominales o categóricas. Se efectuó prueba de hipótesis comparando las proporciones de los factores presentes en cada grupo de interés mediante chi cuadrada de Pearson y se efectuó cálculo de razón de Momios en forma bivariada con cálculo de IC al 95% para cada razón de Momios. Los factores de riesgo que demostraron significancia estadística en el análisis bivariado se sometieron a análisis multivariado, teniendo como variable dependiente la presencia o ausencia de enfermedad invasiva, se consideró como significativa toda diferencia asociada a un valor de $p < 0.05$.

Aspectos éticos.

Dado que se trata de un estudio descriptivo en el que no se realizó ninguna intervención en los pacientes, no hay aspectos éticos relevantes en la realización de este estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 81 pacientes, 45 niños (55.5%) y 36 niñas (44.5%).

Del total de 81 pacientes el 70.4% fueron casos (enfermedad invasiva) y 29.6% controles (enfermedad no invasiva).

Las edades de los pacientes estuvieron entre 12 días a 180 meses con una media de 41.05 para los casos y 43.13 para los controles.

Dentro de las variables analizadas como factores de riesgo tenemos. El hacinamiento y convivencia con hermanos menores de 5 años, sin encontrar diferencias significativas. Hospitalización en los 3 meses previos solo en 21 (25.9%) pacientes, estuvo presente en 16 (76.2%) de los casos y 23.8% de controles con una p de 0.351.

El 46.4% de los casos había recibido antibióticos en los últimos 3 meses previos a la infección y el 62% de controles, sin diferencia significativa. Los antibióticos más frecuentemente recibidos previo al cuadro fue; la penicilina seguida de cefalosporinas y amoxicilina, sin diferencias significativas en los grupos.

Se analizó la asistencia a guardería sin presentar diferencia significativa.

La presencia de otitis media aguda en los 3 meses previos, se encontró en el 10% de los casos y 4.1% de los controles sin diferencias significativas.

El estado de nutrición de los pacientes no se asoció con la presencia de infección.

Dentro de las enfermedades subyacentes que representan un factor de riesgo se encontró asma en un paciente control, no hubo pacientes con asplenia anatómica, 3 de los casos presentaban síndrome nefrótico, 6 de los casos tenían leucemia y 2 de los controles, 4 con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), 3 de los casos y 1 control.

Los diagnósticos más frecuentes en el grupo analizado fueron meningitis en 28 pacientes (34.5%), neumonía 25 (30.8%), bacteriemia en 21(25.9%), y otros como otitis media aguda, artritis séptica, absceso en piel, peritonitis en menor porcentaje. Aunque algunos pacientes presentaban más de 1 diagnóstico.

El principal sitio de aislamiento fue líquido cefalorraquídeo en 34.5%, seguida de sangre en 25.9%, líquido pleural y peritoneal, y otros en menor porcentaje.

Se realizó análisis multivariado sin encontrar diferencias significativas.

Se analizó además la evolución clínica, solo 1 de los controles presentó falla clínica y 5 de los casos, la respuesta bacteriológica no se determinó en todos los pacientes sin embargo se registró una falla bacteriológica en los controles y 3 en los casos. Se registraron 10 defunciones (12.3%) todas ellas en pacientes con enfermedad invasiva, y 33 (40.7%) de los pacientes presentaron algún tipo de secuela 5 en controles y 28 en casos, ya sea relacionada directamente con el proceso infeccioso, como en el caso de la artritis séptica o indirecta como complicación del proceso infeccioso como en los casos de meningitis.

Se analizó además el tiempo de evolución del padecimiento, en los casos tuvo un promedio de 112.8 horas (12 – 480 horas). En los controles un promedio de 244.6 horas (24 – 760 horas). Sin diferencias significativas.

El mayor número de casos se registró en los meses de invierno.

No hubo correlación clínica entre la invasividad de la cepa y su resistencia a la penicilina en los pacientes analizados en el estudio.

A continuación se muestran los patrones de sensibilidad de las cepas aisladas, si bien este no fue el objetivo del estudio es importante conocer el comportamiento de la sensibilidad a los antibióticos de uso común de las cepas aisladas en nuestra comunidad.

Tabla 1. Sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina

Tipo de cepa	Sensible	Intermedio	Resistente	Total
Invasiva (40)	27 (65.9%)	1 (2.4%)	12 (29.3%)	40 (100%)
No invasiva (10)	6 (60%)	1 (2.4%)	3 (30%)	10 (100%)
Total	33	2	15	50

Tabla 2. Sensibilidad de *S. pneumoniae* a antimicrobianos de uso común en 51 cepas

Antibiótico	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)	No determinado (%)
Penicilina	33(64.7)	2 (3.9)	15 (29.4)	1 (1.9)
Cefotaxima	18 (35.3)		1 (1.9)	32 (62.7)
Ceftriaxona	29 (56.8)		1 (1.9)	21 (41.2)
Eritromicina	34 (66.6)	2 (3.9)	7 (13.7)	8 (15.7)
Trimetoprim/ sulfametoxazol	11 (21.6)	1 (1.9)	25 (49)	14 (27.45)
Vancomicina	46 (90.2)		0	5 (9.8)
Clindamicina	39 (76.47)	1 (1.9)	5 (9.8)	6 (11.8)

Tabla 3. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* de 1994 - 2002

Año	Invasiva Sensible (%)	Invasiva Intermedia (%)	Invasiva Resistente (%)	No invasiva Sensible (%)	No invasiva Intermedia (%)	No invasiva Resistente (%)	Total
1994			1/1 (100)				1
1995	2/5 (40)		1/5 (20)	1/5 (20)		1/5 (20)	5
1996			1/2 (50)	1/2 (50)			2
1997	6/9 (66.6)		1/9 (11.1)	1/9 (11.1)		1/9 (11.1)	9
1998	4/4 (100)						4
1999	4/13 (30)	1/13 (7.7)	4/13 (30)	1/13 (7.7)	1/13 (7.7)	2/13 (15.4)	13
2000	4/8 (50)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	2/8 (25)			8
2001	10/24 (43.5)		6/24 (26)	7/24 (30.4)		1/24 (4.4)	24
2002	3/3 (100)						3

DISCUSIÓN

En este trabajo encontramos una prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina del 30% tanto en cepas invasoras como en no invasoras, con un 2.4% en ambos grupos con resistencia intermedia. Estos resultados en cuanto a las cepas con alta resistencia son similares a los reportados por Gómez Barreto y Echaniz (40,51) en México y otros en Europa por Pallares 29% en España. (48)

Los porcentajes de resistencia han variado a través de los años en cada una de las regiones, en Estados Unidos de América algunas regiones del país reportan resistencias desde 1.5% de alta resistencia en Washington hasta 75% en Nebraska, en México, en estudios multicéntricos y regionales se ha mantenido un porcentaje de alta resistencia que ha variado desde 28.9% (40) hasta 48.2% (52) reportado por la Dra. Echaniz en Cuernavaca, Morelos en el INSP, aunque hay que hacer notar que este último laboratorio es un centro de referencia y recibe cepas de varios estados de la República Mexicana.

Algunos estudios han evaluado factores de riesgo para el desarrollo de infección invasiva por *S. pneumoniae*, Takala (14) reporta en 1995 un estudio de casos y controles realizado en niños menores de 2 años como principales factores de riesgo asistencia a guardería o algún familiar en guardería, 3 episodios previos de otitis media todos con diferencias significativas entre los grupos.

Levine (53) en su estudio de casos y controles identifica igualmente como factores de riesgo asistencia a guardería, tratamientos previos con antibióticos y alimentación al pecho materno.

Gessner (19) reporta con diferencias significativas asistencia a guardería, fumadores en casa como factores de riesgo y alimentación al pecho materno como factor protector. Deeks (54) en su estudio no encuentra factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de enfermedad invasiva.

Levine (18) en otro artículo reporta que los pacientes que tienen como factor de riesgo asistencia a guardería en los 3 meses previos, otitis media en los últimos 3 meses o antibióticos previos en los últimos 3 meses tienen de 2.2 a 3.4 veces más riesgo para el desarrollo de enfermedad invasiva.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre los grupos estudiados, esto pudiera deberse a dos razones, la primera es el número de controles que es menor que el número de casos, lo que no permite que el análisis de las variables tenga resultados confiables. La segunda posible razón es que por el tipo de población que se maneja en el Instituto que por lo general es de bajos recursos por ejemplo, la mayoría no asisten a guardería.

Los estudios publicados por Ardite (49), Gómez Barreto (51), Levine (18), Buckingham (55), Deeks (54) Tan (44) y Takala (14) al igual que en nuestro estudio no encontraron diferencias entre la susceptibilidad a la penicilina de las cepas de neumococo y la invasividad de las cepas, así como la evolución clínica de los pacientes, en los que la virulencia de las cepas no está relacionada con su resistencia.

La evolución clínica de los pacientes en nuestro estudio y secuelas difieren de las reportadas por Levine (18), Deeks (54), estos autores reportan complicaciones en aproximadamente 7% de sus casos, principalmente en pacientes con meningitis. En nuestro estudio las secuelas de diversa índole se presentaron en un porcentaje elevado (40.7%). Esto puede explicarse por retraso en la atención de los pacientes si bien en estos estudios no se refiere el tiempo de evolución de los pacientes al ingreso, en nuestra población el tiempo de evolución al ingreso de los casos fue de 112.8 horas, 4.7 días. Lo que impide limitar el daño que presentan estos niños.

CONCLUSIONES

1. No existe ninguna relación entre la invasividad de las cepas de *S. pneumoniae* y la susceptibilidad a la penicilina.
2. La prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* con alta resistencia a la penicilina en el Instituto Nacional de Pediatría es de 30%.
3. No se encontraron factores de riesgo asociados a enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* en nuestra población.
4. Es necesario dar seguimiento a nuestra población y otro tipo de población en nuestro país para determinar los factores de riesgo asociados con enfermedad invasiva y el desarrollo de resistencia a la penicilina de las cepas de *S. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teele DW. Pneumococcal infections. En Feigin, Cherry. Textbook of pediatric Infectious diseases, 4ed. 1999. 1290.
2. Red Book, Informe del comité de enfermedades infecciosas AAP. 2000, pg546.
3. Musher DM, Streptococcus pneumoniae. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases fifth ed. 2000. Pg 2128.
4. Nielsen SV, Henrichsen J. Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococci in Denmark, 1989 – 1994. Epidemiol Infect,1996;117:411-16.
5. Gray BM, Converse GM III, Dillan HC Jr. Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: Acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. J Infect Dis 1980;142:923.
6. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging Infections Program Network (EIP), Streptococcus pneumoniae, 1998. Atlanta GA: US Department of health and Human services, CDC, 1999. <http://www.cdc.gov>.
7. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997;337:970-6
8. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. En Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. Vaccines. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders,1994:517-63.
9. World Health Organization. Program for the control of acute respiratory infections. Pneumococcal conjugate vaccines. Report of meeting, Geneva. Switzerland, Nov 15 – 17, 1994 WHO/ARI/94.34.
10. Appelbawn PC. Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: An overview. Clin Infect Dis, 1992;15:77
11. Arnold KE, Leggiandro RJ, Breiman RF, et al. Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in children in Memphis, Tennessee. J Pediatr 1996;128:757.
12. Hoffman J, Cetron MS, Farley MM, et al: The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta. N Engl J Med, 1995;333:481.

13. Reicher MR, Allphin AA, Breiman RF, et al: The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Houston, Texas, day-care center. *AJDC*,1990; 144:923.
14. Takala AK, Jero J, Kela E, et al. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995;273:859-64.
15. McCracken GH Jr: Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: A problem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:424-28.
16. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, et al: *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: Association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr*,1995;127:533-37.
17. Melander E, Ekdhal K, Jönsson G, Mölsted S. Frequency of penicillin resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*,2000;19:1172-7.
18. Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al: Risk Factors for invasive Pneumococcal Disease in Children: A Population based Case-control Study in North America. *Pediatrics*,1999;103:28
19. Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ. Risk Factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska native children younger than two years of age. *Ped Infect Dis J*, 1995;14:123-28.
20. Dowell SF, Schwartz B. Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Physician*,1998;55:1647-54.
21. Istre GR, Tarpay M, Andersen M, Pryor A, and Pneumococcus Study Group. Invasive Disease due to *Streptococcus pneumoniae* in an area with a high rate of relative penicillin resistance, *J Infect Dis*,1987;156:732-5.
22. Bennet NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health*,1992;82:1513-6.
23. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Bacterial meningitis Group: Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis*,1990;162:1316-23.
24. Hook EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA*,1983;249:1055-7.

25. Mufson MA, Oley G, Hughey D. Pneumococcal disease in a medium-sized community in the United States. *JAMA* 1982;248:1486-9.
26. Thornsberry C, Burton PH, Vanderhoof BH. Activity of penicillin and three third-generation cephalosporins against US isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A 1995 Surveillance Study. *Diagn Microbiol Infect Dis*,1996;25:89-95.
27. Harne HN, Brown S, Riley G, Krishnan C: Penicillin-resistant SP in Ontario, 1987-1995. *Can Commun-Dis Rep* 1997;23:65-72.
28. Rossi A, Ruvinsky R, Regueira M, et al and the *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae*, causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. *Microb Drug Resist*,1997;3:135-40.
29. DeCunto Brandileone MC, Vieira VSD, Casagrande ST, et al and the Pneumococcal Study Group in Brazil for the SIREVA Project: Prevalence of serotypes antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microb Drug Resist*,1997;3:147-52.
30. Geslin P, Buu-Hoi A, Fremaux A, Acar JF: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An epidemiological survey in France;1970-1990. *Clin Infect Dis* 1992;15:95-8.
31. Kam KM, Luey KY, Fung SM, et al. Emergence of multiple antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother*,1995;39:2667-70.
32. Yashida R, Kaku M, Khano S, et al: Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995;39:1196-98.
33. Josette R, LeThomas I, Moulin F, Commeau A, et al. Sequential Colonization by *Streptococcus pneumoniae* of Healthy Children Living in an Orphanage. *J Infect Dis*,2000;181:1983-8.
34. Harwell JJ, Brown RB. The Drug resistant Pneumococcus Clinical Relevance therapy and prevention. *Chest*;2000;117
35. Trucco OA, Prado JV, Valdivieso RF, Díaz MC, y grupo PRONARES. Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas causantes de

- infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile. Rev Panam Infect, 1999:Supl 1:S11-S17.
36. Robledo RC, Robledo RJ. Panorama de la resistencia a los antibióticos en Colombia. . Rev Panam Infect, 1999:Supl 1:S26-S32
37. Llop A, Tamargo I, Perez M, Toraño G. Et al. Resistencia a los antimicrobianos y vigilancia epidemiológica en Cuba. . Rev Panam Infect, 1999:Supl 1:S33-40.
38. Zurita J, Espinoza Y, Ayabaca J, Vásquez C. Resistencia Bacteriana en Ecuador. Rev Panam Infect, 1999:Supl 1:S41-44.
39. Comegna M, Guzman M, Carmona O, Fernández S. Sensibilidad a los antimicrobianos en Venezuela 1997-1998. Rev Panam Infect, 1999:Supl 1:S56-59.
40. Calderon JE, Echániz AG, Conde GC, Rivera SR, y cols. 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.
41. Jernigan D, Mendoza M, Aranda E, Castellanos L, et al. Mortality among Children with invasive Drug-resistant Streptococcus pneumoniae infections in México City 1991-1995. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy 1996:43.
42. Yee AA, Gonzalez SN, Castrellón GP. Infecciones invasoras por Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae tipo B. Patrones de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos de uso común. Tesis 2001. UNAM, INP.
43. Campbell JF, Donohue MA, Machizuki RB, Nevin.Woods CL, et al. Pneumococcal bacteriemia in Hawaii: initial findings of a pneumococcal disease prevention proyect. Hawaii Med J. 1989;48:513-8.
44. Tan TQ, Mason EO, Kaplan SL. Systemic infections Due to Streptococcus pneumoniae Relatively Resistant to penicillin in a Children's hospital: Clinical mangement and Outcome. Pediatrics,1992;90:928-33.
45. Leggiandro R, Davis Y, Tenover FC. Outpatient Drug-resistant Pneumococcal bacteremia. Ped Infect Dis J, 1994;13:1144-5.

46. Moreno F, Crisp C, Jorgensen JH, Patterson JE. The Clinical and Molecular Epidemiology of bacteremias at a University Hospital Caused by Pneumococci Not Susceptible to Penicillin. *J Infect Dis*,1995;172:427-32.
47. Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*,1995;333:474-80.
48. Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J. Et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med*,1987;317:18-22.
49. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, et al. Three year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102:
50. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, et al. Three-Year Multicenter Surveillance of systemic Pneumococcal Infections in Children. 1998;102:538-45.
51. Gómez BD, Calderón JE, Rodríguez RS, y cols. Características clínico-microbiológicas de la meningitis por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. *Salud Pública Mex* 1999,41;397-404.
52. Echaniz AG, Velásquez MM, Carnilla BM, Soto NA, Di Fabio JL, Solórzano SF y cols. Predominante of the multiresistant 23F internacional clone of *Streptococcus pneumoniae* among isolates from México. *Microb Drug Resist* 1998;4:233-9.
53. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive Pneumococcal Disease in Children: A population-based Case-control Study in North America. *Pediatrics*, 1999;103: www.pediatrics.org/e28.
54. Deeks SL, Placio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, et al, Risk factors and course of illness among Children with invasive Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatrics* 1999; 103:409-13.
55. Buckingham SC, McCullers JA, Lujan ZJ, Knapp KM, Orman KL, English BK. Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotics

resistance to clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.*
2001;20:837-43.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Número de paciente _____ 1 Caso 2 Control

Nombre: _____ Edad _____

Registro

Genero 1)M 2) F.....

Raza 1) Blanco 2) Negro 3) Latino 4) Otros.....

Hospitalización últimos 3 meses 0) no 1) sí

Antibióticos últimos 3 meses 0) no 1) sí

Tipo de antibiótico 0= no 1 = sí

1) penicilina

2) cefalosporinas

3) ampicilina

4) macrolidos

5) amoxicilina

6) 6) AMC.....

7) Otros.....

Guardería 0)no 1)si.....

Hospitalización en los últimos 3 meses

Otitis media en los últimos 3 meses

Seno materno (Meses).....

No. Hermanos

No. Personas en casa

Ingreso mensual familiar.....

Desnutrición.....

Asma.....

Asplenia.....

Sx. Nefrótico.....

Enfermedad hematooncológica.....

VIH.....

Otros.....

Fecha de infección _____

Tiempo de evolución al ingreso (horas).....

Diagnóstico 0= no 1 = sí

- 1) Meningitis
- 2) Bacteremia.....
- 3) Otitis media.....
- 4) Neumonía.....

- 5) Infección de piel y tejidos blandos.....
- 6) Infección de articulación o hueso
- 7) Otros.....

Sitio de aislamiento 0 = no 1 = si

- 1) LCR
- 2) sangre
- 3) Timpanocentesis
- 4) Secreción de absceso
- 5) Líquido articular u óseo
- 6) Otros

Sensibilidad 0) Sensible 1) Intermedio 2) Resistente

- Penicilina.....
- Cefotaxima
- Ceftriaxona
- Eritromicina
- TMP + SMX
- Vancomicina
- Clindamicina

Resultado clínico 1) Cura clínica 2) Falla 3) Indeterminado

Resultado bacteriológico

1) Cura bacteriológica 2) Falla bacteriológica 3) Indeterminado

Tratamiento 1.....

Tratamiento 2.....

Secuelas 0 = no 1= Sí