

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

113

**PREVALENCIA DE ESTREPTOCOCO PNEUMONIAE
PENICILINORESISTENTE EN NIÑOS DE C.E.N.D.I.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

P E D I A T R A

PRESENTA

DR. FRANCISCO JAVIER LUNA AGUILAR

293343



PEMEX

MÉXICO, D.F., FEBRERO 2001



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).

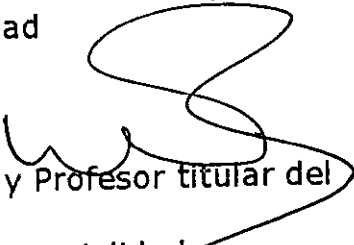
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

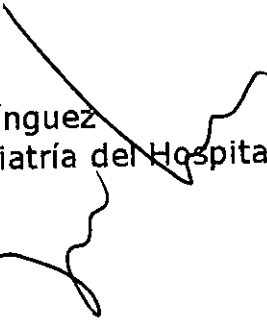
PETROLEOS MEXICANOS

Dr. Guillermo Hernández Morales
Director del Hospital Central Sur de Alta
Especialidad


Dra. Judith López Zepeda

Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital
Central Sur de Alta Especialidad

Dra. Ana Elena Limón Rojas 
Jefe del Servicio de Pediatría y Profesor titular del
curso.
Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Dr. Jorge Escorcía Domínguez 
Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Central
Norte
Asesor y Revisor



PETROLEOS MEXICANOS
SUBGERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

TESIS:

**PREVALENCIA DE ESTREPTOCOCO PNEUMONIAE
PENICILINORESISTENTE EN NIÑOS DE C.E.N.D.I.**

Ponente: Francisco Javier Luna Aguilar. Residente de Pediatría Médica del HCN. PEMEX.

Asesor y Revisor: Dr. Jorge Escorcia Domínguez: Encargado del Servicio de Pediatría del HCN PEMEX; Medico Adscrito del Servicio de Pediatría del HCN PEMEX; Integrante del comité de Infecciones intrahospitalarias de HCN. PEMEX.

México, D.F. Febrero 2001

DEDICATORIA

A CARMELITA, MI ESPOSA:

POR LOS DETALLES, CARICIAS Y BESOS, POR COMPARTIR EL TIEMPO ESPACIO, Y EL AMOR QUE PROFESAMOS. POR QUE ME HACES SABER QUE SOY IMPORTANTE

A MIS PADRES:

POR EL APOYO INCONDICIONAL QUE SIEMPRE ME HAN OFRECIDO. POR SU MUESTRA CONSTANTE DE AMOR Y DE LUCHA POR LA VIDA.

A MIS HERMANOS:

POR ENSEÑAREME EL CORAJE ANTE LA ADVERSIDAD, AYUDAR AL DEBIL, SER ORGULLOSO ANTE EL FUERTE, SENTIR PENA ANTE LOS ERRORES, GUSTO POR EL ÉXITO Y ODIO A LA IGNORANCIA.

AL DR. JORGE ESCORCIA DOMINGUEZ

POR DESPERTAR EN MI, MIS PROPIAS ESPECTATIVAS E INDICARME EL CAMINO Y LA FORMA DE CAMINAR EN EL.

A LA QBP CLARA MELGAR MONTESINOS Y COMPAÑEROS DE LABORATORIO:

POR SU APOYO PARA LA REALIZACION DE ESTE ESTUDIO, POR SU INTERES EN LOS RESULTADOS DEL MISMO.

GRACIAS

INDICE

| | |
|---------------------------|----|
| INDICE..... | 3 |
| INTRODUCCION..... | 4 |
| OBJETIVOS..... | 16 |
| MATERIALES Y METODOS..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| DISCUSION..... | 34 |
| CONCLUSIONES..... | 40 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 42 |

INTRODUCCION

El estreptococo pneumoniae sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas de cualquier edad. La mayoría de los niños experimentan una infección neumocócica, y algunos sepsis y meningitis (1,8,9,10,12). En Estados Unidos se estiman más de 500,000 casos de neumonía; 55,000 bacteremias y 6,000 meningitis por este agente, así como 40,000 defunciones (2,12). El desarrollo de antimicrobianos y el avance de los conocimientos de la infección por este agente nos hace comprender que no se puede prevenir la presencia de morbi-mortalidad por éste agente; principalmente por el uso cada vez mayor de antimicrobianos de amplio espectro lo que ocasiona la existencia de cepas resistentes a múltiples antimicrobianos (12). Se ha encontrado resistencia a antibióticos betalactámicos, así como Macrólidos, tetraciclinas, Cloranfenicol y Trimetoprim/Sulfametoxazol. Se define como multirresistencia la presencia de resistencia a 3 o más clases de antimicrobianos (12).

Los neumococos son residentes habituales de la faringe de individuos sanos. Se disemina de persona a persona mediante las gotitas de secreciones respiratorias, favorecidas por infecciones de vías respiratorias siendo mas frecuentes en invierno y primavera (1). Las tasas máximas de infección se

observan en niños de instituciones como guarderías, centros de desarrollo infantil, correccionales, etc., encontrándose prevalencias de colonización de hasta 25-50% después de un año.

Cerca del 80% de los niños portadores llegan a presentar una otitis media antes de los 3 años y los neumococos causan alrededor de 50% de las otitis medias bacterianas (1,2,20). Es raro la presencia de otitis debida al mismo serotipo de neumococo, por lo que se pueden presentar varias otitis debidas a éste agente de diferente serotipo (1,4,9,10). También se tiene como otro punto de colonización la nasofaringe en niños menores de 7 años (4) y en preescolares en centros de atención infantil (9,10). Se ha puesto mayor interés en prevenir estas infecciones mediante el desarrollo y empleo de vacunas (1), las cuales no han tenido un impacto total ya que no se han podido administrar en todos los niños de los países en desarrollo, además de que solo se cuenta con la sensibilidad cruzada contra tantos serotipos (incluye solo 23 serotipos)(1,14). También se continúan presentando infecciones por este agente debido a una respuesta errática en menores de 2 años ante los antígenos neumocócicos que se administran como vacuna (1,2,20).

Para saber sobre la presencia de neumococo en una infección se realiza mediante el aislamiento del mismo en líquidos corporales como es: LCR, Sangre, Líquido pleural y Derrame de oído medio. El examen con tinción de

Gram proporciona información rápida y directa, aunque el estreptococo β hemolítico y estreptococo del gpo. B presentan imagen semejante, por lo que se debe realizar la reacción de Neufeld (Aplicación de un volumen igual de bilis al 10% y caldo de cultivo para neumococo causando lisis de los cocos). Aunque en los pacientes pediátricos el aislamiento del neumococo es difícil (1), existe la posibilidad de aislamiento, como se menciona antes, mediante realización cultivo de isopado nasal, el cual ha tenido éxito en el aislamiento del *S. Pneumoniae* (4,6,9,10). Realizándose la toma de muestra para el cultivo durante una visita medica, episodio de fiebre y/o enfermedad respiratoria, utilizando un disco de Agar (6), aunque otros consideran medios con cultivos con alginato de calcio (9), con incubación por 48 hrs., en un ambiente de 5% de bióxido de carbono, a 35 grados por 24 hrs; identificándose por morfología de la colonia y disco Optochin (6,10).

Existen factores que determina mayor riesgo de enfermedad:

La **Edad** es otro factor que predispone la infección y resistencia del neumococo. por la respuesta disminuida de la inmunidad. Por el contrario en los pacientes con meningitis, éste agente y en esta patología se presenta con mayor frecuencia en mayores de 6 años (8). Se ha comprobado en base a los resultados de hemocultivos; al neumococo como la principal causa de neumonías en niños pequeños. Se tienen cada vez más informes (1996), en

Estados Unidos de S. Pneumoniae penicilino- y cefalosporino-resistente en niños, teniendo como factores predisponentes, la **edad** menor de 2 años.

La **Raza** también es importante, presentando mayor riesgo para meningitis como lo es la raza negra; pudiendo aplicarse este fundamento también en niños que cursan enfermedad de células falciformes (1,6). En Carolina del Sur, E.U.A. la incidencia media anual de meningitis neumocócica en todas las edades era de 0.89 por 100 mil hab. blancos y de 4.9 por 100 mil hab. negros.(1).

El uso de **Antimicrobianos betalactámicos** (4,6) es otro factor conocido para el desarrollo de resistencia, ya que al sobrevivir una sola bacteria el ataque del antibiótico, este se reproduce ya con presencia de resistencia en su información genética y se ha encontrado hasta un 71% de resistencia en niños preescolares (6). En otros estudios se correlacionó la presencia de S pneumoniae multirresistente con el aumento en la administración de medicamentos en niños de 2 a 6 años en base a rangos de dosis de medicamento que varían de 9.6 a 23.2 dosis diarias por 1000 niños (5), encontrando hasta un 47% de resistencia a penicilina o multirresistente (5), encontrando también que el área geográfica tenía relación con respecto a las dosis de antimicrobianos empleadas (5). En estos pacientes el aislamiento se

realizó mediante cultivo de nasofaringe, considerando que se presentaron neumonías de adquisición tanto comunitaria u hospitalariamente (4).

Las **Hospitalizaciones** recientes, se reportan también como causa de resistencia de neumococo en preescolares (4,5,6), posiblemente debido a cepas resistentes hospitalarias y el mayor uso de antimicrobianos betalactámicos (4).

Otros autores consideran que la administración de antimicrobianos es una buena manera de prevenir infecciones severas por *S. Pneumoniae* en casos de bacteremia oculta, las cuales podrían evolucionar rápidamente a meningitis. Se reportan con disminución de 2.7% a un 0.8% de casos (7). En resumen encontramos los factores de colonización del neumococo resistente, así como los factores de infección invasiva por el mismo germen, en el cuadro 1.

| | |
|--------------------|---|
| Colonización | Uso previo de antibiótico Edad menor de 5 años ó más de 65 años Atención en centros de cuidado diurno Aislamiento en secreción de oído medio ó de sinusitis |
| Infección invasiva | Uso de betaláctamicos Reciente hospitalización o residencia en guarderías Enfermedad hematooncologica ó comorbilidad con enfermedad grave Enfermedad inmunosupresora, incluso VIH Alta prevalencia geográfica local Serotipos: 6A, 6B, 9, 14, 19F, 23F. Diseminación clonal: Guarderías, hospitales, etc. |

CUADRO 1
FACTORES DE RIESGO

La resistencia del neumococo a los antibióticos betalactámicos se encuentra dada por la mutación del gen que ocasiona una alteración en las proteínas fijadoras de penicilina (PFP). Ocasionando disminución de la fijación de la penicilina y otros antibióticos betalactámicos, incluyendo a las cefalosporinas (12). En estas últimas se encuentra alteración en las PFP2x y 1a (12,22,23). La resistencia se transmite como mutación y esto ocasiona incremento en la resistencia, encontrando al serotipo 23F como el que presenta más comúnmente estas mutaciones (22,23). La resistencia a otros antibióticos no betalactámicos, es adquirida por alteración del ADN desde otro estreptococo, o presentarse como mutación espontánea (12,22). Se resumen en el cuadro 2 los principales mecanismos de resistencia.

Las primeras descripciones sobre la resistencia a penicilina (MIC > 1.0 µgr./ml) de *Streptococcus pneumoniae* se realizaron en 1977-8 en Sudáfrica (serotipos 19A y 6A). Se encontró resistencia en España (serotipo 23A) en 1987 y

subsecuentes reportes en el resto de Europa a serotipos 6^a, 14 y 23F, algunos serotipos se reportan con resistencia intermedia (MIC 0.1 - 1.0 µgr./ml) incluyendo dos grupos que causaron meningitis (2,4,5) y también los altamente resistentes (MIC ≥ 2 µgr./ml)(4).

| | |
|-------------------------|---|
| Penicilina | |
| | Alteración en las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) |
| Cefalosporinas | |
| | Alteraciones en PFP2x y PFP1a |
| Macrólidos | |
| | Alteración de bomba Efflux |
| | Metilasa ribosomal |
| | Mutación espontanea |
| Fluoroquinolonas | |
| | Alteraciones de la DNA girasa (gir A y B) |
| | Alteraciones de la topoisomerasa IV (top C y E) |

CUADRO 2
Mecanismo de resistencia antimicrobiana del neumococo

Los últimos reportes de España después de 10 años de un primer estudio se encontró aumento de resistencia a penicilina yendo de 51% a 61% en 1995, con aumento de resistencia a Cefotaxima (12% vs 16%), y Eritromicina (6% vs 36%) (19); y con disminución de resistencia a Cloranfenicol (de 65% vs 46%).

También se identificaron 5 nuevos serotipos implicados en resistencia (4,10,18,22, y 31) (19). En Estados Unidos se consideraba rara la presencia de resistencia del *Streptococcus pneumoniae*, presentando de 1979 y 1987 solo el 0.001% resistencia a la penicilina y ninguno presentó resistencia al Cloranfenicol(2,20).

El *Streptococcus pneumoniae* serotipo 23F resistente a múltiples antimicrobianos, fué aislado en octubre de 1989; en un liquido de oído medio en un niño de 17 meses. El agente aislado fue resistente a penicilina (MIC 2µgr./ml), Cloranfenicol, Tetraciclina y Trimetroprim con Sulfametoxazol, teniendo susceptibilidad disminuida al Cefaclor, Cefixime, Cefotaxima y Ceftriaxona. Fue susceptible a Eritromicina y Vancomicina (2).

Reportes previos de *S. Pneumoniae* resistente se realizaron en Islandia en 1988, y en este caso se reporto resistencia Ampicilina, Cefalotina, Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina, Ac. Fucidico, Sulfonamidas y Trimetroprim, siendo del serotipo 6B; posiblemente mutación del original de España (5). Se han reportado en Memphis, Tennessee entre julio 1994 a diciembre 1995 resistencia a Cefotaxima (43%), Trimetroprim y Sulfametoxazol (57%), y Eritromicina (22%)(6), y en esta ocasión se aislaron serotipos 6A, 6B, 14, 19A, y 23F (6). La susceptibilidad se midió mediante discos de agar Mueller-Hinton (6).

Los serotipos mas comúnmente aislados en niños son 6, 14, 18, 19 y 23 de los cuales son responsables de hasta el 63% de las infecciones en niños (4,6). En México se reportan aislamiento de serotipos 6B, 19F y 19A como los mas frecuentes en medio rural teniendo resistencia disminuida de solo 3%, y sensibilidad intermedia de 12.6% en 1997 (16). En comparación con los reportados en la Ciudad de México, D.F. (1998) y Cuernavaca, Morelos (1997); en donde se encontraban al serotipo 23F como el más frecuente (17,18), considerando que se trataba del clon Hispanoamericano, y del Franco-Español, siendo responsables del 80% de neumococos resistentes en estas ciudades(17,18). La resistencia encontrada es de 22.2 % de neumococos aislados, encontrando también resistencia a Cloranfenicol hasta en un 43.1% (17,18).

Se ha reportado incremento en la prevalencia de *S. pneumoniae* penicilino y cefalosporino-resistente, por lo tanto el uso de Cefotaxima y Ceftriaxona en pacientes pediátricos con meningitis por éste agente, se debe considerar el uso inicial de Ceftriaxona o Meropenem (3,21), de manera empírica como monoterapia, teniendo como esquema sinergista el uso de Vancomicina con Ceftriaxona, sugiriendo a esta combinación como la mas apropiada en estos casos. Aunque también se utilizó esquema con Vancomicina y Rifampicina teniendo efectos similares. Solo como monoterapia se tiene eficacia relativa con

Cefpiroma y Clinafloxina, debiendo remarcar la diferencia de manejo in vitro e in vivo (3,21).

Estos esquemas tienen un aumento considerable en el costo del tratamiento de cualquier infección por *S. Pneumoniae*; además del riesgo de morbi-mortalidad que aumentada en el paciente pediátrico (3). Existe una urgencia epidemiológica nacional e internacional ante la imposibilidad de contar con pruebas de susceptibilidad de antimicrobianos apropiadas, en todos los laboratorios, que nos indiquen la realidad clínica de los agentes aislados (4).

En los reportes nacionales, se encuentra el estudio realizado en 1981 por el Dr. Guiscafré en portadores sanos de guardería, encontrados sensibilidad disminuida en neumococo. Y en 1988 el Dr. Conde González, encontrando resistencia también en niños sanos de guardería (14). Existe un estudio realizado en preescolares en donde se correlacionó la presencia de resistencia en niños hospitalizados y niños de guarderías, encontrando mayor cantidad de resistencia en niños de guarderías que en hospitalizados (34% vs 7.7% respectivamente), y que los niños hospitalizados se encontraban con mayor agresividad en su enfermedad, aunque también pueda ser competencia bacteriana (14).

En la casuística de nuestra unidad se encuentra reportada una meningococcal meningitis en un lactante de 10 meses, en julio de 1999, el cual acudía

a CENDI. Presentó cuadro de infección de vías respiratorias superiores 8 días de evolución previos y el día de su ingreso presente crisis convulsivas, con cuadro meníngeo, corroborándose por estudio de LCR la presencia de meningoencefalitis. Se reportó coaglutinación positiva para neumococo, así como su aislamiento en cultivo de LCR, en exudado faríngeo e isopado nasal. No se logró aislar por hemocultivo seriado. El antibiograma reporta multirresistencia, incluso hasta a Vancomicina, y con sensibilidad a Cloranfenicol, Eritromicina y Meropenem. Se tiene que cambiar esquema empírico de Cefotaxima (3 días) con amikacina, a Meropenem (21 días) continuando con aminoglucósido hasta día 13, para evitar ototoxicidad. Se egresa 27 días después de su ingreso, con manejo a base de fenitoína, y vigilancia neurológica. El neumococo aislado se envió al Instituto Nacional De Referencia Epidemiológica para su tipificación, la cual aun está pendiente(11).

En los reportes a nivel nacional se encuentra que el neumococo ocupa el 2do lugar (14%) para meningitis (13), ocupando el primer lugar el H. Influenzae con un 70% en niños preescolares en 1991, según datos del IMSS (13).

La falta de información y difusión de reportes de infecciones por neumococo resistentes, hace urgente el estudio de prevalencia de éste agente. Ya que se presenta mayor incidencia de infecciones importantes causadas por el mismo, como son neumonías, otitis media y meningitis, aumentando de ésta manera la

mortalidad en el paciente pediátrico (2), ya que no solo presenta mayor frecuencia de la enfermedad, sino que con mayor intensidad (9); así como los días de incapacidad, gastos de hospitalización, medicamentos, personal para su manejo, y falta de asistencia a la escuela.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* penicilinoresistente en niños preescolares del C.E.N.D.I. PEMEX

PARTICULARES

Determinar la presencia de *Streptococcus pneumoniae* penicilinoresistente en nasofaringe, mediante cultivo de isopado nasal, en niños sanos del CENDI Pemex.

Determinar la presencia de *Streptococcus pneumoniae* penicilinoresistente en nasofaringe, mediante cultivo de isopado nasal, en niños enfermos del CENDI Pemex.

Correlacionar la presencia de *Streptococcus pneumoniae* penicilinoresistente en nasofaringe y desarrollo de enfermedad niños del CENDI Pemex

TIPO DE ESTUDIO

Encuesta Descriptiva: Prospectivo, Transversal , Observacional, y Descriptivo.

PACIENTES Y METODOS

PACIENTES

Los pacientes estudiados fueron 54 niños preescolares de edades entre 2-5 años, siendo 23 (42.5%) niñas y 31 (57.5%) niños, con un promedio de edad de 3.7 años, los cuales se encontraban inscritos en el Centro de Desarrollo Infantil del Hospital Central Norte, de PEMEX, a los cuales se les realizó isopado nasal entre el 20 de diciembre del 2000 al 6 de febrero del 2001, sin enfermedad activa de vías respiratorias.

METODOS

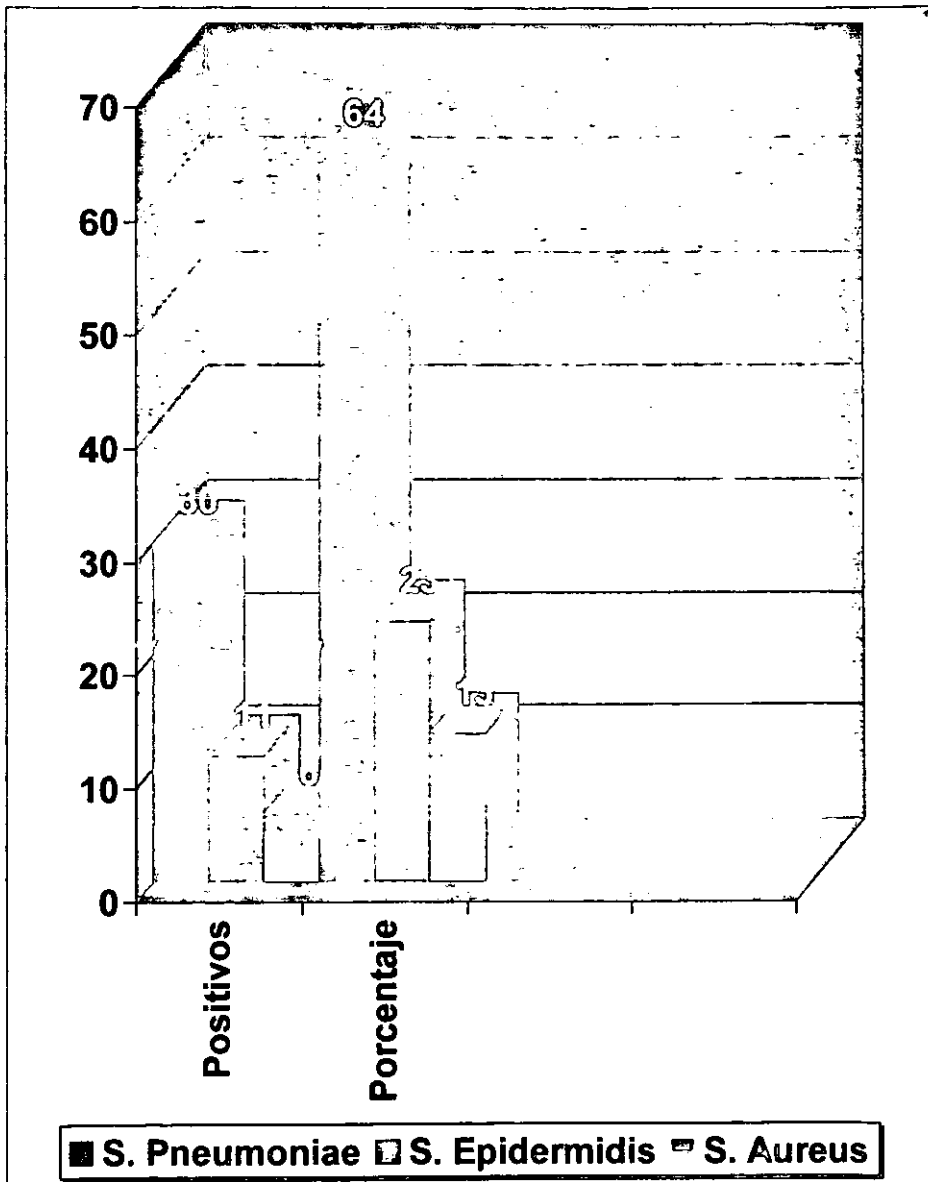
Se realizaron 54 isopados nasales a los preescolares, cultivando en medios de Agar-Sangre (Gelosa-sangre) por 24 hrs, y posterior a identificación de *S. Pneumoniae*, se realizaron antibiogramas en el mismo medio, esperando 24 hrs mas con aplicación de sensidiscos para Gram positivos en la cual se consideraba a la penicilina. Se aplicaron en 10 neumococos aislados, discos de fosfomicina. Se consideraron al neumococo con respecto a su sensibilidad en 3 grupos: Sensible (MIC < 0.1µgr./ml), medianamente sensible (MIC 0.1 – 1.0 µgr./ml) y Resistente (MIC ≥ 2 µgr./ml)

RESULTADOS

Se lograron aislar mediante isopado nasal agentes bacterianos en 47 (87%) pacientes. De los cuales, 30 (64%) son positivos a estreptococo pneumoniae y el resto (17 {36%}) a otros agentes (Tabla 1). Entre otros agentes aislados se encontraron 11 (23%) pacientes con Estafilococo epidermidis, 5 de 5 años, 2 de 3 años, y 4 de 2 años; y 6 (13%) pacientes con Estafilococo aureus, 3 de 5 años, 2 de 3 años, y 1 de 2 años.

| Agentes Etiológicos | Isopados Positivos | % |
|---------------------|--------------------|-----|
| Total | 47 | 100 |
| S. pneumoniae | 30 | 64 |
| S. epidermidis | 11 | 23 |
| S. aureus | 6 | 13 |

Tabla 1
Agentes patógenos aislados



Gráfica 1

Se encontraron *S. Pneumoniae* en 5 niños (45.5%) de 2 años, 5 (45.5%) en niños de 3 años, 12 (80%) en niños de 4 años y 8 (47%) en niños de 5 años, los cuales se presentan en tablas 2 y 3 por grupo de edad, con un total de 30 pacientes.

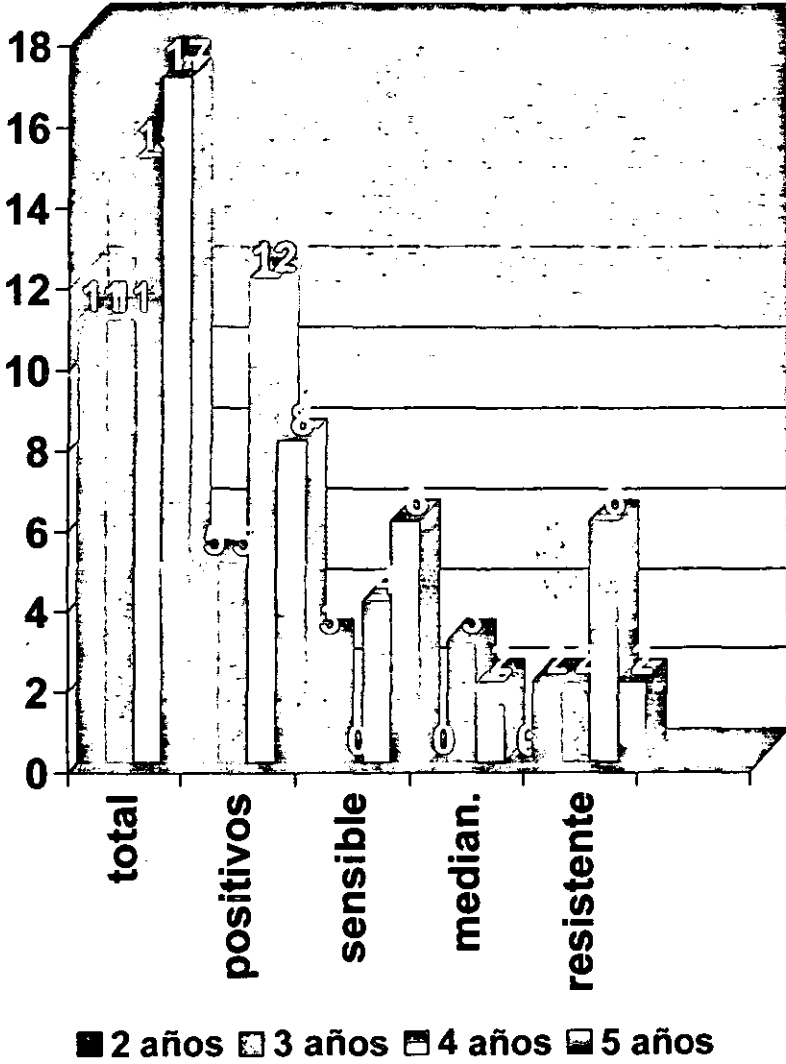
| EDAD | TOTAL | POSITIVO | SENSIBLE | MEDIANAMENTE | RESISTENTE |
|-------|-------|----------|----------|--------------|------------|
| 2 | 11 | 5 | 3 | 0 | 2 |
| 3 | 11 | 5 | 0 | 3 | 2 |
| 4 | 15 | 12 | 4 | 2 | 6 |
| 5 | 17 | 8 | 6 | 0 | 2 |
| TOTAL | 54 | 30 | 13 | 5 | 12 |

Tabla 2
Isopados positivos a *S. Pneumoniae* por grupo de edad

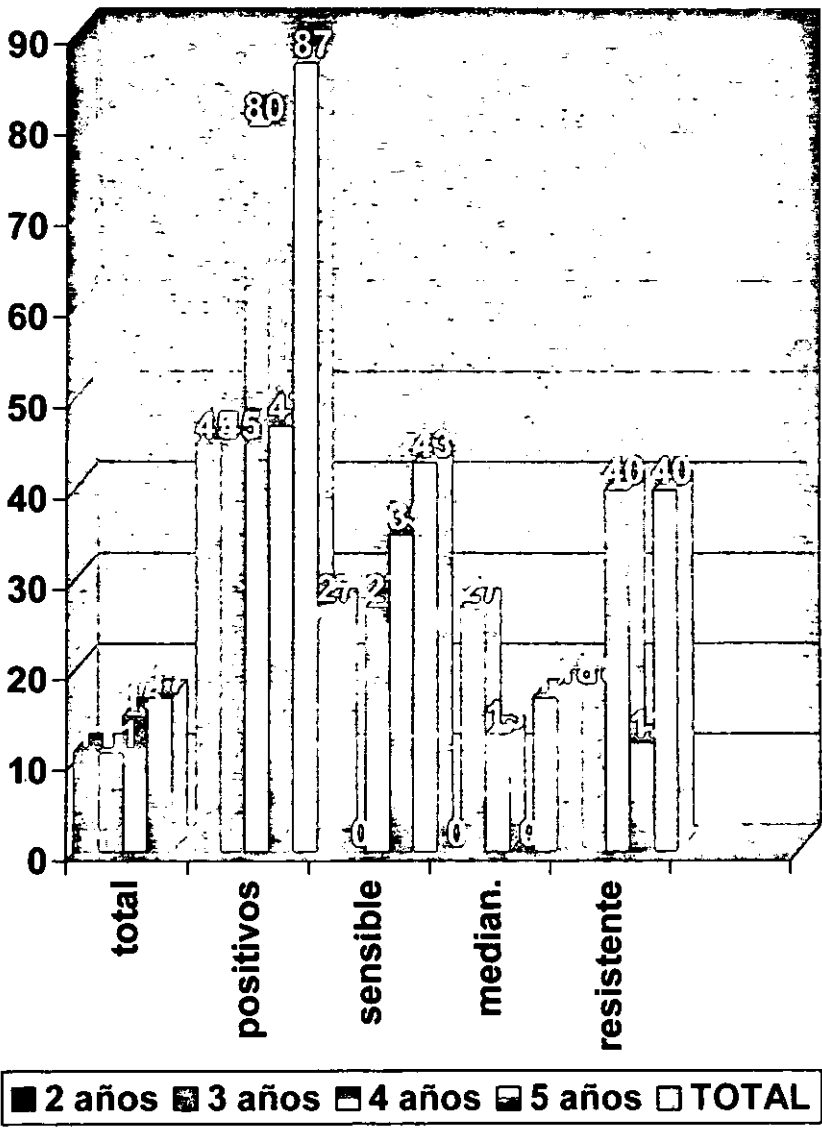
| EDAD | TOTAL | POSITIVO | SENSIBLE | MEDIA. | RESISTENTE |
|-------|-------|----------|----------|--------|------------|
| | | % | % | % | % |
| 2 | 11 | 45 | 27 | 0 | 18 |
| 3 | 11 | 45 | 0 | 27 | 18 |
| 4 | 15 | 80 | 27 | 13 | 40 |
| 5 | 17 | 47 | 35 | 0 | 12 |
| TOTAL | | 87 | 43 | 17 | 40 |

Tabla 3

Porcentajes de S. Pneumoniae por grupo de edad



Gráfica 2

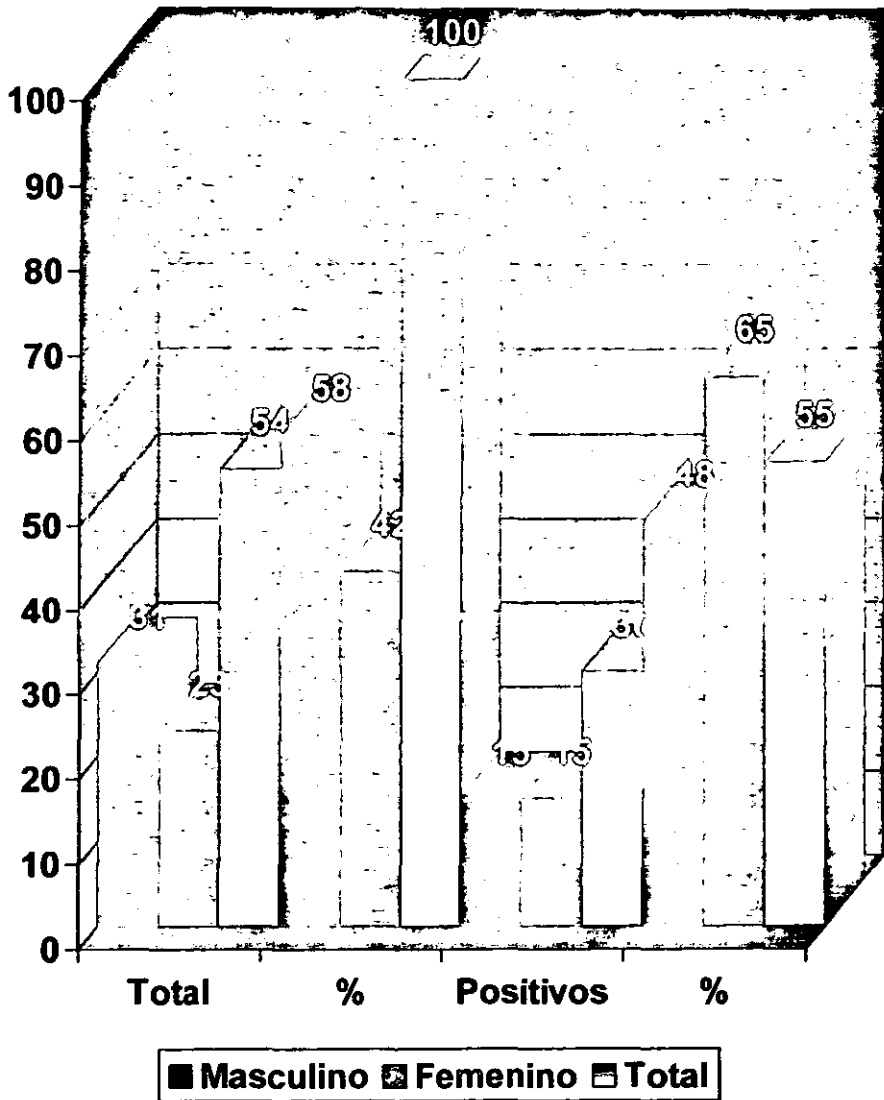


Gráfica 3

Se encontraron en la prevalencia de neumococo por sexo sin predominio de alguno siendo para los niños, aislamiento de 15 (28%) y aislamiento en niñas de 15 (28%) niñas, aunque en el total de aislamiento por sexo se encuentra un 65% (15/23) en niñas y un 48% (15/31) en niños (tabla 4).

| SEXO | TOTAL | % | POSITIVO | % |
|-----------|-------|-----|----------|-----|
| Femenino | 23 | 42 | 15 | 65 |
| Masculino | 31 | 58 | 15 | 48 |
| TOTAL | 54 | 100 | 35 | 100 |

Tabla 4
S. pneumoniae aislado según sexo del paciente

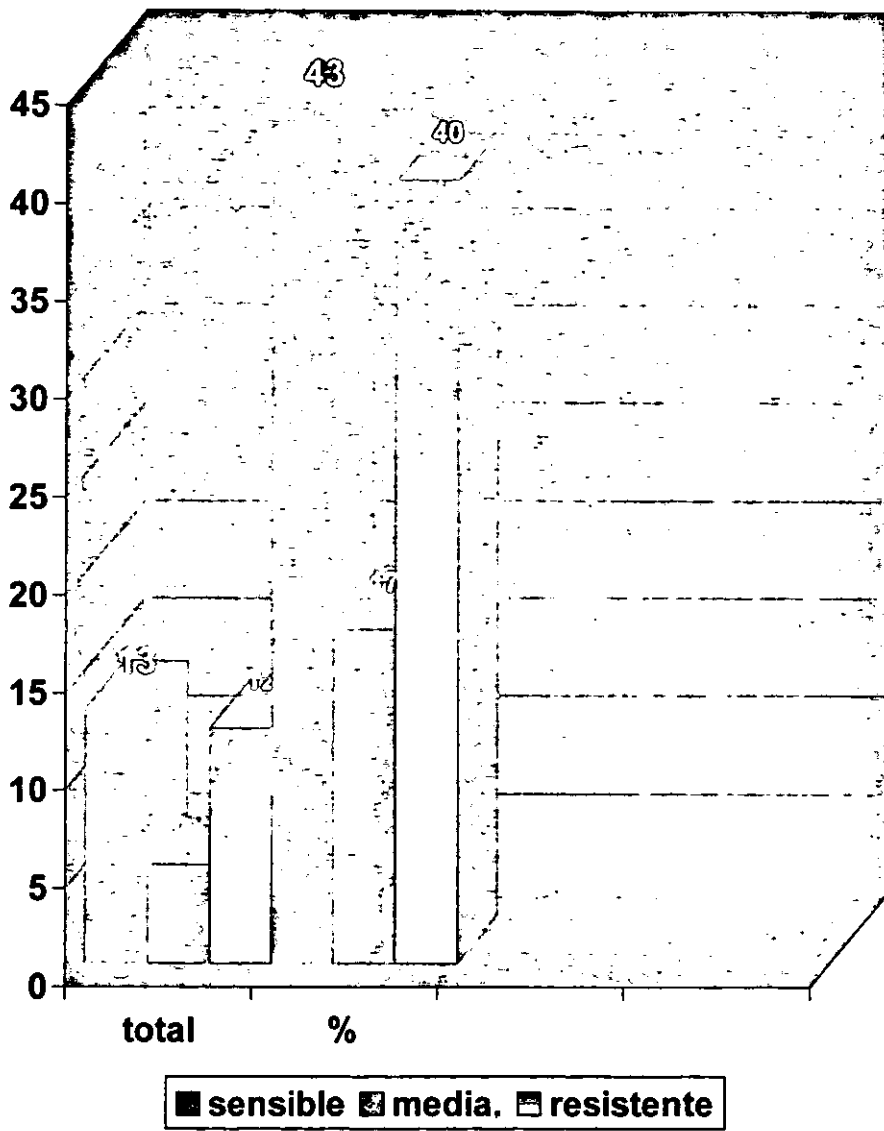


Gráfica 4

Se realizaron 30 antibiogramas mediante aplicación de sensidiscos a los 30 cultivos aislados de *S. Pneumoniae*; así como discos de fosfomicina, solo a 10 cultivos. Encontrando con respecto a la sensibilidad a 13 (43%) *S. Pneumoniae* sensibles (MIC < 0.1µgr./ml) a penicilina, 5 (17%) medianamente sensibles (MIC entre 0.1-1µgr./ml), y 12 (40%) resistentes (MIC ≥ 2 µgr./ml) a la penicilina. También se encontraron en 3 pacientes de 5 años junto con neumococo al estafilococo aureus, y 1 paciente de 4 años con *E. coli*.

| ANTIBIOGRAMAS | TOTAL | % |
|----------------------|--------------|----------|
| Sensibles | 13 | 43 |
| Medianamente | 5 | 17 |
| Resistente | 12 | 40 |
| Total | 30 | 100 |

Tabla 5
Totales y porcentajes según sensibilidad antimicrobiana



Gráfica 5

También tenemos que, de los 11 discos aplicados de fosfomicina, se presenta resistencia en 2 casos de sensibilidad adecuada a penicilina y los restantes 9, con sensibilidad adecuada, asociado a resistencia a penicilina en 2 casos también.

| Penicilina \ Fosfomicina | Sensibilidad | Resistencia | Total |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Sensibilidad | 6 | 2 | 8 |
| Resistencia | 3 | 0 | 3 |
| Total | 9 | 2 | 11 |

DISCUSION

Encontramos que se puede utilizar al isopado nasal como medio de aislamiento de gérmenes bacterianos en pacientes preescolares; siendo aceptable desde la toma de la muestra, ya que no es necesaria demasiada cooperación por parte del paciente, así como suele ser poco molesta y mejor tolerada por los mismos pacientes. El personal involucrado en la realización del presente trabajo observó la facilidad para la toma de la muestra de cultivo por medio de isopado nasal. Se logró un aislamiento adecuado de gérmenes bacterianos (87%) con este método, como se observa en la tabla 1. Encontrando múltiples agentes bacterianos, principalmente Gram positivos como son Neumococo (55.5%), Estafilococo aureus (23.5%), Estafilococo epidermidis (13%), y Gram negativos como E. coli (2%), aunque este último se encontró en asociación con Neumococo. Por lo anterior debemos considerar al cultivo mediante isopado nasal, como un método adecuado para aislamiento de gérmenes en patología respiratoria de vías superiores. Tanto por su fácil realización, pocas molestias para el paciente, poderlo realizar prácticamente en cualquier lugar y situación, así como capacidad de aislamiento es un buen método. Se observa también que el medio utilizado en nuestro hospital (Gelosa-sangre) es adecuado para proporcionar nutrientes a los agentes patógenos, en comparación con los utilizados en otros países (Agar Mueller-Hinton, Agar con alginato de calcio), y

que posiblemente se dificulte su adquisición, así como elevado costo por importación.

La prevalencia de neumococo presente en los niños preescolares del CENDI de Petróleos Mexicanos se mantiene con respecto a la reportada por países desarrollados y en la literatura internacional, encontrando incluso niveles altos de resistencia como es el 40% por neumococo aislado, que reportamos en este estudio y que la literatura maneja rangos tan altos como 25-50%; lo que hace una llamada de atención a la elevada resistencia, posiblemente a que se encuentran factores como el uso de antimicrobianos betalactámicos de manera desmedida, así como los de hacinamiento en los CENDI's y guarderías, y la edad preescolar en la cual se reconoce una inmunidad disminuida, tanto para la presencia de patología, como para la respuesta a las vacunas.

La prevalencia de resistencia se observa en ambos sexos y prácticamente en todos los grupos de edad. Encontrando un 40% de resistencia con 12 casos, de 30 neumococos aislados, pero la prevalencia de resistencia que presentan todos los preescolares es de 22%. Con respecto a los grupos de edad se observa mayor resistencia en los 4 años con un 50% (6/12) con respecto a neumococo aislado, y la menor a los 5 años con un 25% (2/8) por neumococo aislado, teniendo igual porcentaje de 40% (2/5) en 2 y 3 años. Aun así se encuentra el 50% de los neumococos resistentes en el grupo de 4 años (6 / 12),

contra un 17% del resto de los otros grupos (2/12). En la tabla 2 observamos la prevalencia de neumococo resistente con respecto al total de los niños de cada grupo de edad teniendo a los 2 años un 18% (5/11), a los 3 años 18% (5/11), a los 4 años 40% (6/15), y a los 5 años 12% (2/17). Podemos explicarnos dicho comportamiento, en primer lugar una población cerrada de varios años, uso de antimicrobianos orales, y respuesta inmunitaria inadecuada, que sería el caso de los preescolares de 4 años. Pero en los pacientes de 5 años se utiliza betalactámicos parenterales, y la inmunidad es mejor, comenzando en esta edad con el crecimiento linfocitario, y su capacidad es más adecuada. Aunque es cierto que en el grupo de 4 años se logró aislar mayor porcentaje de neumococo, es evidente que también existe mayor resistencia de hasta un 50% comparada con las de los otros grupos (40%, 40%, 25%) por neumococo aislado.

Se deberán realizar más estudios similares para encontrar factores predisponentes e incidir en los que sean modificables. Ya que por ejemplo, una población cerrada en el CENDI, y la inmunidad del paciente no son factores modificables, como es el caso del uso razonado de antibióticos betalactámicos, tanto para su indicación, como por su vía de administración.

En éste estudio no fue posible la valoración inmunológica, pero para realizar dicho estudio se deberán realizar mayores esfuerzos tanto económicos,

logísticos, de equipos de trabajo, así como la participación de nuestras autoridades de salud.

Se encuentran sensibilidades adecuadas ($MIC < 0.1 \mu\text{gr./ml}$) en caso de respuesta a penicilina; pudiendo utilizar este antibiótico, pero solamente en el 43% de los casos de neumococo aislado, ya que el resto se encuentra con sensibilidad intermedia y resistencia (17% y 40% respectivamente). Esto nos alerta sobre establecer estrategias para control de infecciones bacterianas; no solo de neumococo sino cualquier otra bacteria resistente.

En el caso de presencia de neumococo resistente ($MIC \geq 2 \mu\text{gr./ml}$) y medianamente sensible ($MIC 0.1-1.0 \mu\text{gr./ml}$), existe también resistencia a otros medicamentos como es a la Dicloxacilina y Ampicilina, lo que indica que es ineficaz el uso de dichos medicamentos ante la sospecha de resistencia, por los diferentes mecanismos del neumococo para desarrollarla. La sensibilidad intermedia se encuentra también respuesta aceptable con cefalosporinas de 2da generación (Cefalotina). En caso de resistencia a penicilina se deberán utilizar cefalosporinas de 2a y 3ª generación ya que se demuestra su sensibilidad intermedia y adecuada respectivamente, teniendo muy buena respuesta a Cefotaxima, Ceftriaxona, así como el uso de Glucopéptidos como Vancomicina ó Teicoplanina, aunque sabemos que esta se encuentra determinada por alteración de las proteínas fijadoras de la penicilina (PFP), las

cueles son similares a las de las cefalosporinas. Deberemos también tener en cuenta las diferencias entre la respuesta in vitro que en vivo, por lo que al desarrollarse otros estudios se deberá evitar las presencias de estos sesgos.

También ante la sospecha de bacteria resistente, solicitar a Laboratorio cultivo de isopado nasal, en caso de preescolares; así como la realización de antibiograma para Gram positivos para identificación tanto de germen como sensibilidad de antimicrobianos.

Se obtuvo un grupo representativo del CENDI, siendo de la población activa, y encontrando resistencia, tanto por sexo (\square 33% {5/15}; \square 46.6% {7/15}), como total (40%), por neumococo aislado; y de 22% para cualquier edad independientemente del aislamiento de germen; y también por sexo se encuentra resistencia de 21.7% en niñas y 22.5% en niños para cualquier edad independientemente del aislamiento de germen. Se deberá establecer estrategias y programas para control de *S. Pneumoniae* penicilinoresistente, así como uso razonado de antibióticos, ya que son los factores predisponentes en los cuales se puede incidir. Ya que por sus características de creación, uso y beneficio del CENDI, no se puede incidir en el factor de aglomeración y población cerrada.

Se deberán realizar estudios similares en poblaciones en las cuales no se cuente con estos factores para valorar la presencia de *S. Pneumoniae* penicilinoresistente, con reportes de estudios similares.

Además deberemos valorar la presencia de neumococo resistente en pacientes enfermos y corroborar la presencia de resistencia en los mismos. Y comparar con lo encontrado en otros estudios; en los cuales se reporta mayor prevalencia de resistencia en guarderías que en pacientes hospitalizados con diferencias tan importantes como 34% en niños sanos de guardería, y 7.7% en niños hospitalizados por diversas enfermedades, aunque también podría tratarse de competencia bacteriana por lo cual no se pueda aislar estreptococo pneumoniae.

Con respecto a la resistencia a fosfomicina encontramos resistencia similares para penicilina, comparando solo 11 cultivos de neumococo, teniendo 18% (2/11) de resistencia de fosfomicina y 27.2% (3/11), aunque sabemos que no es un medicamento de elección para estreptococo, sino para estafilococo, podría ser una opción para el manejo de neumococo, pero por las características de desarrollo de resistencia dejaría de ser un antimicrobiano de 2ª o 3ª elección.

CONCLUSIONES

Se determinó la prevalencia de *S. Pneumoniae* penicilinoresistente en los niños preescolares, encontrando una prevalencia total de 40% por neumococo aislado y del 22% para el total de la población sin aislamiento de germen.

También se identificó prevalencias en ambos sexos, con 33% para niñas y 47% en niños con respecto a germen aislado, pero con un 21.7% en niñas con el total de pacientes estudiados y de 22.5% en niños en la misma relación. Los cuales se encuentra sensibilidad intermedia a Cefalotina y adecuada a Cefotaxima, Ceftriaxona, Vancomicina y Teicoplanina. Siendo prevalencias similares de estreptococo pneumoniae resistente a penicilina en el mismo porcentaje con respecto a los reportes de la literatura internacional.

No se pudo determinar la prevalencia de *S. Pneumoniae* en niños sanos y enfermos, solo siendo de casos de niños aparentemente sanos, teniendo que realizar estudios en niños preescolares enfermos de vías respiratorias superiores y verificar su prevalencia y si esta se encuentra relacionada con su patología. Por lo anterior no se pudo relacionar la presencia de *S. Pneumoniae* penicilinoresistente con el desarrollo de enfermedad.

Podemos concluir además que se debe utilizar el cultivo de isopado nasal para aislamiento bacteriano en pacientes preescolares con enfermedades respiratorias superiores, ya que se demuestra su eficacia para tal efecto, encontrando casi un 90% de aislamiento de germen con éste método.

En caso de sospecha de resistencia bacteriana realizar cultivos y solicitar antibiogramas para identificación de germen y sensibilidad, así como para establecer PROGRAMA DE CONTROL Y VIGILANCIA de *S. Pneumoniae* resistente a penicilina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Feigin y Cherry**. Tratado de infecciones en Pediatría. Tercera Edición, Vol. II, Editorial Interamericana - McGraw-Hill 1998.
- 2.- **Reichler, Mary (et-al)**. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a Day Care Center in Ohio. *The journal of Infectious Diseases*. 1992; 166: 1346-1353.
- 3.- **Friedland, Ian (et-al)**. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental Penicillin - and Cephalosporin - Resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993; 37(8): 1630-1636.
- 4.- **Caputo Gregory M. (et-al)**. Infections due to penicillin- resistant pneumococci : Clinical, epidemiologic, and microbiologic features. Review: Literature. *Am J Infect Control*. 1995; 23(1): 53-54.
- 5.- **Arason, Vilhjalmur (et-al)**. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in Children? Cross sectional prevalence study. *British Medical Journal*. 1996; 313(7054): 387-391.
- 6.- **Daw, Najat. (Et-al)**. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children sickle cell disease. *Pediatrics*. 1997; 99(4):653-7.

7.- **Rothrock, Steven, (et-al)**. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infetions in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia ? A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1997; 99(3): 438-444.

8.- **Games-Eternod, Juan (et-al)**. Etiología de la meningoencefalitis purulenta en pediatría. Implicaciones terapéuticas. *Gaceta Medica de México*. 1991; 127(4): 315-320.

9.- **Leonid. S. Stratchounski (et-al)**. Antimicrobial resistance of *S. Pneumoniae* isolated from healthy children in day-care centers: results of a multicenter study in Russia. *Pediatr Infect Dis J.*, 2000; 19:1996-200.

10.- **Alexander K Rowe (et-al)**. Antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus unfluenzae* from children in the Central African Republic. *Pediatr Infect Dis J.*, 2000; 19:438-44.

11.- **Expediente clínico**

12.- **Joseph P. Lynch III and Fernando J. Martínez**. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Implications for treatment in new century. *Medical Education Collaborative*. 2000; Dic. 1-29.(Respiratory care treatment updates: Medscape).

13.- **Juan Games Eternod (et-al)**. Etiología de la meningoencefalitis purulenta en pediatría. Implicaciones terapeuticas. *Gaceta Médica de México*. 1997; 127 (4): 315-320.

- 14.- **Ernesto Calderón Jaimes (et-al)**. Resistencia y serotipificación de 83 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aislados de niños portadores asintomáticos y enfermos. 1993; 50 (12): 854-860.
- 15.- **Rodrigo Vásquez de Kartzow (et-al)**. Susceptibilidad de aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 1995; 52(6): 336-341.
- 16.- **MG Miranda Novales (et-al)**. *Streptococcus pneumoniae*: low frequency of penicillin resistant and high resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in nasopharyngeal isolates from children in rural area in México. Archives of Medical Research. 1997; 28(4): 559-63.
- 17.- **G Echaniz Aviles (et-al)**. Predominance of the multiresistant 23F international clone of *streptococcus pneumoniae* among isolates from México. Microbial Drug resistance. 1998; 4(3): 241-6.
- 18.- **G. Echaniz Aviles (et-al)**. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in México city. Microbial Drug resistance. 1997; 3(2): 153-7.
- 19.- **C Latorre**. *Streptococcus pneumoniae* isolated from a pediatric population: changes en 10 years. Acta Paediatr. 1998; 87: 940-4.
- 20.- **F W Goldstein**. 30 years of penicillin-resistant *S. pneumoniae*: myth or reality?. The Lancet. 1997; 350: 233-234.

- 21.- **John S. Bradley and Michael Scheld.** The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clinical Infectious diseases*. 1997; 24(Suppl 2): S213-21.
- 22.- **Linda K McDougal (et-al).** Identification of multiple clones of extended-spectrum Cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995; 39(10): 2282-2288.
- 23.- **Rosario Muñoz (et-al).** Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*. 1991; 164: 302.6.