



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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

INP
**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION**

INFECCIONES INVASORAS POR *Streptococcus
pneumoniae* Y *Haemophilus influenzae* TIPO b.
PATRONES DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A
LOS ANTIMICROBIANOS DE USO COMUN

TRABAJO DE INVESTIGACION
Q U E P R E S E N T A :
DRA. ANNA GRACIELA YEE ARELLANO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA
P E D I A T R I C A



MEXICO, D. F.

2001

**INFECCIONES INVASORAS POR *Streptococcus pneumoniae* Y
Haemophilus influenzae TIPO b:
PATRONES DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS DE USO COMUN**

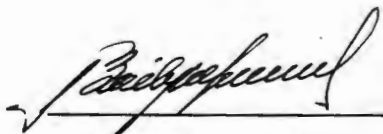
AUTORES:

Dra. Anna Graciela Yee Arellano.
Médico Residente de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

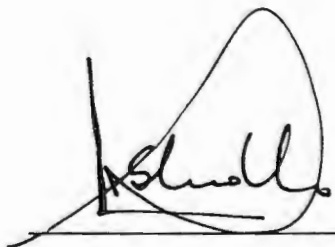
Dr. Napoleón González Saldaña.
Jefe del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón.
Jefe del Departamento de Metodología e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

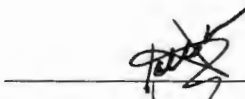
**INFECCIONES INVASORAS POR *Streptococcus pneumoniae*
Y *Haemophilus influenzae* TIPO b.
PATRONES DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS DE USO COMUN**



DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y
POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION.



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
ASESOR EN METODOLOGIA Y
BIOESTADISTICA

DEDICATORIA

A Dios por toda su ayuda e inspiración que me ha dado en todos mis años de vida y especialmente en los de estudio.

En especial a mi padre David quien siempre me ha apoyado y ha confiado infinitamente en mí para poder hacer realidad mis sueños, aún en la distancia. Gracias Papá, sabes que te amo.

A mi madre y amiga Graciela por su incondicional apoyo e infinito amor que me ha brindado durante toda mi vida. Gracias de todo corazón.

A Ismael por apoyarme en esta etapa de mi vida, gracias por tu amor y por el tiempo que me has cedido para poder realizar una de mis metas.

A mis hermanos David, Héctor y Víctor quienes también de alguna forma han contribuido a que pudiese lograr uno más de mis objetivos.

A ti Genghis Khan, gracias por acompañarme incondicionalmente en mis actividades desarrolladas a través de todos mis estudios, donde quiera que tú estés, sabes que te quiero muchísimo y nunca te olvidaré.

A todas aquellas personas que de una manera u otra contribuyeron en mi aprendizaje y principalmente a los niños de este Instituto, ya que sin ellos no pudiese ser lo que soy ahora.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en una forma muy especial al Dr. Napoleón González-Saldaña, su ayuda siempre incondicional y el haberme asesorado en esta tesis.

A la QFB Patricia Arzate Barbosa y al personal del Laboratorio de Microbiología de este Instituto, por su valiosa colaboración en la realización de las pruebas de sensibilidad de los gérmenes estudiados.

A mis maestros y amigos: Dr. Marte Hernández Porras y al Dr. Enrique Rodríguez Barragán, porque me enseñaron no sólo a amar la Pediatría sino también el equilibrio necesario en la vida de todo médico.

A todos mis maestros de Infectología y en especial a la Dra. Mercedes Macías Parra; quienes ayudaron a forjar en mí siempre un deseo de superación. Mil Gracias.

A Liliana, Tere, y Alma, mil gracias por sus atenciones, por su apoyo incondicional y por hacer más agradable esta etapa de mi vida.

A todos los que hicieron posible de una o de otra forma el lograr concluir esta tesis, doy las gracias.

INDICE



RESUMEN	2
I. INTRODUCCION	3
II. ANTECEDENTES	3
III. JUSTIFICACION	9
IV. OBJETIVO	9
V. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION	9
VI. MATERIAL Y METODOS	9
• Población Objetivo	
• Criterios de Inclusión	
• Criterios de Exclusión	
• Criterios de Eliminación	
VII. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGIA	10
VIII. ANALISIS ESTADISTICO	13
IX. DEFINICIONES OPERACIONALES	14
X. CONSIDERACIONES ETICAS	14
XI. RESULTADOS	15
XII. DISCUSION	26
XIII. CONCLUSIONES	33
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
XV. ANEXOS	53
• Gráficas.	
• Hoja de recolección de datos.	
• Hoja anexa de códigos.	

**INFECCIONES INVASORAS POR *Streptococcus pneumoniae* Y *Haemophilus influenzae* TIPO b:
PATRONES DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS DE USO COMUN**

RESUMEN

Se realizó un estudio prolectivo, transversal, descriptivo y observacional para conocer la sensibilidad y resistencia del *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b, en el Instituto Nacional de Pediatría, durante un periodo de enero de 1994 a julio del 2000. Se aislaron 149 cepas de *Streptococcus pneumoniae* de diferentes líquidos corporales (59 de enfermedades invasoras), se realizaron pruebas de sensibilidad a penicilina y a otros antimicrobianos de uso común, encontrándose un 34.8% de resistencia total a penicilina y sólo un 14.7% fue altamente resistente.

Se identificaron 40 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b, principalmente de líquido cefalorraquídeo, las cuales fueron resistentes a ampicilina en un 20% y a cloranfenicol en un 17.5%; en este germen se encontró un porcentaje de resistencia similar a lo reportado previamente en la literatura. Se proponen algunos tratamientos antimicrobianos alternativos ante la presencia de cepas resistentes que van en aumento, no sólo en nuestro país, sino a nivel mundial. Además se sugieren métodos para reducir su impacto en la atención médica.

ABSTRACT

A prolective, transversal, descriptive and observational study was realized with the purpose to know the susceptibility and resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b, at the Instituto Nacional de Pediatría, during a period since january 1994 to july 2000. We isolated 149 *Streptococcus pneumoniae* strains (57 from invasive infectious diseases), we evaluated susceptibility to penicillin and other antimicrobials of common use, 32.9% are penicillin resistant, but only 13.4% are highly resistant.

We identified 40 *Haemophilus influenzae* type b strains, principally from cerebrospinal fluid, 20% are ampicillin resistant and 17.5% are chloramphenicol resistant, these percentages are similar than previously reported in literature. The antimicrobial resistance is increasing not only in our country, is a worldwide problem. So we propose some alternative antimicrobial treatments for diminish the impact in the medical care.

I. INTRODUCCION

El *Streptococcus pneumoniae* junto con *Haemophilus influenzae* tipo b, son agentes etiológicos de los procesos respiratorios comunes, al grado tal que su presencia se mide por millones de eventos por año en la población infantil: nasofaringoconjuntivitis febril, otitis media, sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad, así como infecciones sistémicas como bacteremia, neumonía grave, septicemia o meningitis; estas últimas relacionadas con un número significativo de muertes.

Se ha observado un incremento en la presencia de infecciones sistémicas causadas por cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b que son resistentes a los medicamentos antimicrobianos considerados de primera elección para el tratamiento, ocasionando esto un serio problema de salud pública para el tratamiento adecuado de dichos padecimientos, lo que plantea situaciones que deberán ser reanalizadas en función de ofrecer alternativas para el tratamiento y la prevención de estos agentes etiológicos.

II. ANTECEDENTES

Desde su descubrimiento, los fármacos antimicrobianos han probado, en forma contundente, que son efectivos para el control de las infecciones bacterianas; sin embargo, pronto se hizo evidente que los patógenos bacterianos tienen diversos mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos, ya que algunos de ellos rápidamente mostraron la emergencia y diseminación de resistencia hacia diversos antimicrobianos, al poco tiempo de que éstos fueron introducidos para su uso en humanos.^{1,2}

Aún en la era de antibióticos, el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) continúan causando severa morbilidad y mortalidad en países desarrollados y subdesarrollados.³ El número de infecciones causadas por cepas resistentes continúa aumentando; lo que hace difícil la elección del esquema antimicrobiano, por lo que es necesario conocer los patrones locales de resistencia para definir el tratamiento más adecuado en cada caso.

El *Streptococcus pneumoniae* es agente etiológico de diversas enfermedades infecciosas comunes en niños, tales como la neumonía adquirida en la comunidad, meningitis bacteriana, otitis media aguda, sinusitis aguda, nasofaringoconjuntivitis febril, así mismo, es etiología de procesos sistémicos invasivos como la bacteremia sin foco evidente de infección, la neumonía grave y la septicemia con o sin componente meningoencefálico; especialmente en la población pediátrica y ancianos. Se sabe que hasta antes de 1960 todos los aislamientos del organismo

eran exquisitamente susceptibles a la penicilina, al determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) in vitro del antibiótico (CMI < 0.006 µg/mL). En México, las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes eran extraordinariamente raras hasta antes de 1993, y la penicilina fue el fármaco de primera elección para el tratamiento empírico de las infecciones neumocócicas por más de 50 años.⁴

La presencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a la penicilina y otros agentes antimicrobianos es ahora un hecho reconocido a nivel mundial.

La primera cepa de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina se describió en 1967 en Australia, extendiéndose posteriormente el fenómeno a Africa, Europa y otros países, entre ellos Chile. En los últimos años han emergido cepas resistentes a otros antimicrobianos incluidas las cefalosporinas de tercera generación.⁵

Desde 1967, en varias partes del mundo se publicaron informes esporádicos de aislamientos de neumococo resistente a la penicilina. Sin embargo, el evento epidemiológico más dramático fue la epidemia de enfermedad neumocócica causada por cepas multirresistentes en los hospitales sudafricanos (1977) durante la cual los aislamientos demostraron CMI muy elevadas.⁴

En los últimos 20 años se ha incrementado el número de reportes de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina en diferentes países, tal como lo muestra Friedlan⁶ en su publicación con porcentajes tan elevados de resistencia a la penicilina de 59% en Hungría en 1989; 60% en España (1997), 45% en Sudáfrica (1991); 39% en Israel (1992), 9.7% en Rumania (1995); 57.5% en Arabia Saudita (1999); Japón 46.8% (1998), China 76% en 1998-1999; Libano 88% en 1999 y otros en menor porcentaje que varían desde 1 al 32.5% en países como Estados Unidos, Canadá, Uruguay, Bélgica, Pakistán y Australia. Wolff⁷ reporta en Chile una resistencia de *Streptococcus pneumoniae* del 16%, posteriormente Chávez y cols reportaron un 23.5% de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* en 1997.⁸

En México, Calderón y cols en 1992 reportaron resistencia del neumococo a la penicilina en un 28.8%.⁹ En 1994, Vásquez-De Kartzow y cols¹⁰ reportan resistencia del neumococo a la penicilina en un 17% y en 1998,¹¹ Gómez Barreto y cols describen una resistencia de neumococo a la penicilina en 28.9% semejante a la observada en años previos; mostrándose una variación en la distribución mundial de las cepas de neumococo resistente a la penicilina.

Se ha observado en todo el mundo que cinco serotipos (6, 9, 14, 19 y 23F) son los que con más frecuencia exhiben resistencia a la penicilina y multirresistencia a otros antimicrobianos. La proporción de esos serotipos en la comunidad hace evidente el problema de resistencia de esta bacteria.⁴

Streptococcus pneumoniae con base en la susceptibilidad a la penicilina se ha categorizado en tres grupos: susceptible (sensible), intermedio y resistente. Esta resistencia está basada en la concentración mínima inhibitoria (CIM ó MIC) que es la concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento del organismo y las aceptadas para el *Streptococcus pneumoniae* son las siguientes: Sensible $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$; Resistencia Intermedia $0.125 - 1.9 \mu\text{g/mL}$, Altamente Resistente $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$.^{12,13}

El distinguir entre resistencia alta e intermedia es importante porque las infecciones sistémicas, a excepción de las infecciones localizadas en el sistema nervioso central causadas por cepas de neumococo con resistencia intermedia, generalmente tienen buena respuesta a la penicilina G sódica cristalina y las cepas altamente resistentes se han asociado con multirresistencia.

Se considera que esta resistencia a penicilina inicialmente y en la actualidad a múltiples antimicrobianos es resultado de mutaciones genéticas en las cepas que han sido transportadas geográficamente a diferentes áreas.⁶

El análisis de diversas proteínas ha revelado que el nivel alto de resistencia a la penicilina del *Streptococcus pneumoniae* es frecuentemente clonal.^{14,15} Aparentemente serotipos 23F resistentes a la penicilina idénticos se han aislado en España y Estados Unidos.¹⁴

Hakenbeck y cols.,¹⁶ mencionan que la resistencia a la penicilina está asociada con la síntesis de proteínas de unión a la penicilina (PBPs) que reducen la afinidad de unión a la penicilina G. El grado de la resistencia a la penicilina correlaciona inversamente con la afinidad de unión a la penicilina. El mecanismo de resistencia del neumococo está mediado cromosómicamente, probablemente como resultado de un intercambio de material genético con otro estreptococo y otros géneros de bacterias. La resistencia a beta-lactamasas es el resultado de alteraciones en la afinidad de las PBPs del organismo responsable de la unión de los antibióticos beta-lactámicos.

La estructura del peptidoglicano está también alterada en las cepas resistentes a la penicilina (las fracciones de péptidos tienen más cadenas y son más hidrofóbicas) sugiriendo que los sitios activos remodelados de las PBPs tienen diferentes preferencias para los sustratos de péptidos.¹⁷

Estos antibióticos se unen a las PBPs de la bacteria para interferir en la síntesis de la pared celular y ocasionar la muerte del organismo. La disminución de la afinidad y por consiguiente, la alteración en la unión de los antibióticos a sus receptores condiciona que los antibióticos sean mucho menos efectivos. Las cepas de neumococo sensible poseen seis PBPs, las cuales son denominadas: 1a, 1b, 2x, 2a, 2b y 3; siendo la más importante la 2b, debido a que la inhibición de esta proteína por los antibióticos beta-lactámicos resulta en la lisis celular de la bacteria.¹⁸

Este mecanismo de resistencia se adquiere a través de un proceso llamado transformación natural, en el cual un genoma natural que codifica las alteraciones es obtenido de otras bacterias por neumococos e incorporado a su propio DNA. La adquisición de resistencia a la penicilina in vitro puede ocurrir en uno o múltiples grados.^{14,19} El análisis de la secuencia de los aminoácidos de las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) de los neumococos sensibles y resistentes a la penicilina muestra que las alteraciones ocurren en regiones de estas proteínas, como si hubiese recombinación de DNA. Los neumococos adquieren la resistencia a la penicilina probablemente por recombinación genética con bacterias comensales resistentes a la misma.^{20,21}

Una teoría común es que *Streptococcus pneumoniae* adquirió resistencia a penicilina de los *Streptococcus viridans* más resistentes (tales como *Streptococcus mitis*) y otros organismos que frecuentemente colonizan la nasofaringe. El efecto neto es que los genes que codifican resistencia en otros organismos están siendo incorporados al DNA de *Streptococcus pneumoniae*, lo que hace que todos los antimicrobianos beta-lactámicos tengan una disminución de la afinidad de unión por las PBPs. Recientemente se descubrió un nuevo tipo de modificación de PBPs correspondiente a resistencia a penicilinas de amplio espectro (por ejemplo, PBP2b, mayor resistencia a piperacilina) y cefalosporinas (por ejemplo, PBP2x, mayor resistencia a cefotaxime).²²

Parece que no existen límites para la transmisión de genes que codifican resistencia. La magnitud de la resistencia para cepas particulares de *Streptococcus pneumoniae* se relaciona directamente con la afinidad para el antibiótico beta-lactámico respectivo por las PBPs específicas y el número de PBPs afectadas.

Los genes de estas cepas resistentes tienen una estructura de mosaico compuesta por bloques de nucleótidos, los cuales son similares a las de las cepas sensibles, pero varían hasta en un 21%. Las cepas de alta resistencia a la penicilina requieren que al menos se modifiquen 4 PBPs. Las cefalosporinas de tercera generación requieren modificaciones de 2 PBPs.

A veces las cepas resistentes a la penicilina son multirresistentes y se ha considerado que la resistencia a las cefalosporinas también se asocia con PBPs alteradas.²³

La resistencia a ambos antimicrobianos puede involucrar diferentes PBPs por lo que algunas cepas resistentes a las cefalosporinas pueden no serlo a la penicilina y viceversa. Sin embargo, las concentraciones mínimas inhibitorias del cefotaxime y ceftriaxone son 2 a 4 veces menores que las que se requieren de penicilina. Además alcanzan concentraciones elevadas en los líquidos corporales incluyendo líquido cefalorraquídeo; las cefalosporinas pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por neumococo con resistencia intermedia a penicilina.

El *Haemophilus influenzae* tipo b es un agente bacteriano frecuentemente involucrado en padecimientos sistémicos y locales en niños menores de 5 años de edad; entre los que sobresalen por su gravedad y frecuencia la meningocefalitis purulenta y las infecciones respiratorias. En nuestro país, a semejanza de lo descrito en el extranjero, *Haemophilus influenzae* tipo b es el principal agente causal de meningocefalitis en menores de dos años y tiene una alta participación en los casos de neumonía.²⁴

En 1931 Pittman clasificó a *Haemophilus influenzae* de acuerdo a los antígenos capsulares en seis serotipos, denominados con letras de la a a la f; estos antígenos son polisacáridos y son serológicamente específicos; en algunas cepas no es posible detectarlos por lo que reciben el nombre de no tipificables. La cápsula juega un papel determinante en la patogenicidad y producción de inmunidad. En 1976 se realizó la diferenciación de las especies de *Haemophilus* describiendo de acuerdo a las pruebas bioquímicas seis biotipos para *Haemophilus influenzae*; ocho años después se agregaron dos biotipos más. La caracterización de los biotipos ha sido utilizada con fines epidemiológicos, encontrándose mayor porcentaje de resistencia a antimicrobianos en cepas de biotipo I y del serotipo b y una mayor producción de beta-lactamasas por los biotipos IV y V.²⁵

De manera general, se ha considerado a la ampicilina y al cloranfenicol como los antimicrobianos de elección en el manejo de infecciones causadas por este germen, aunque paulatinamente en diversos países se ha notificado la existencia de organismos resistentes.^{26,27}

Se sabe que antes del año 1972 era universalmente susceptible a la ampicilina, la resistencia a este antimicrobiano fue primero documentada en Europa en 1972³² y casi simultáneamente en dos áreas de Estados Unidos en 1973-1974.^{33,34} Se evidenció en estas cepas que el mecanismo de la resistencia a la ampicilina estaba relacionado con la producción de beta-lactamasas mediadas por un plásmido. En 1977, se documentó la resistencia al cloranfenicol, a través de la producción de una enzima acetil-transferasa inactivadora del cloranfenicol, poco tiempo después se reportaron cepas que producían tanto beta-lactamasas como la enzima acetil-transferasa inactivadora del cloranfenicol, estableciéndose un mecanismo de resistencia dual y complicando el tratamiento de las enfermedades localizadas y sistémicas producidas por *Haemophilus influenzae*.³⁵ A partir de entonces se han encontrado resistencias a múltiples antimicrobianos incluyendo tetraciclina, eritromicina, TMP-SMX y Rifampicina.³⁶⁻³⁸

Aunque algunas cepas expresan mecanismos simultáneos de resistencia a múltiples antimicrobianos, aún la resistencia del *Haemophilus influenzae* a cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas no ha sido documentada, sin embargo, se debe considerar que cepas con CIM $\geq 2\mu\text{g} / \text{mL}$ a la ampicilina pueden ser resistentes clínicamente a las cefalosporinas porque muestran una resistencia cruzada.^{36,37}

Se tienen reportes de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b productoras de beta-lactamasas en México en 1992⁹ hasta en un 25%; en Estados Unidos se reporta un 31% en el año de 1991,³⁹ considerando la resistencia al cloranfenicol como rara en Norteamérica.

El Comité Nacional para Standards en Laboratorios Clínicos (NCCLS) 2000 ha definido la concentración mínima inhibitoria $\leq 1\mu\text{g} / \text{mL}$ como sensible a ampicilina del *Haemophilus influenzae* y como resistencia una CIM $\geq 4 \mu\text{g} / \text{mL}$.¹³

En un estudio efectuado hace 19 años en nuestro país se encontró que el porcentaje de resistencia de *Haemophilus influenzae* tipo b a la ampicilina fue del 14% y no se encontró resistencia al cloranfenicol.²⁸ En 1986 se reportaron en nuestro país las dos primeras cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b resistentes a ampicilina y cloranfenicol,²⁹ considerándose en nuestro medio un fenómeno poco frecuente a diferencia de lo que ha sido referido en otros países del mundo donde los porcentajes de resistencia a ambos antibióticos puede variar del 35 al 60%.^{30,31}

La existencia de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b resistentes a ampicilina, así como cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina ha sido documentada a nivel mundial en un gran número de publicaciones, sin embargo, en nuestro país la información es escasa y parcial, la razón fundamental de tal carencia es que en el ámbito nacional no se hace un esfuerzo intencionado para recuperar las cepas de diferentes fuentes.

Debido a esto se consideró de suma importancia conocer el patrón de sensibilidad actual de estos gérmenes en nuestro medio para decidir alternativas de tratamiento y prevención de estos agentes. Por lo anterior se realizó un estudio prolectivo, transversal, descriptivo y observacional, para identificar cepas de estos gérmenes con su patrón de sensibilidad en el Instituto Nacional de Pediatría en un período de enero de 1994 a julio del 2000.

III. JUSTIFICACION

Conocer la sensibilidad y resistencia del *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b a los antimicrobianos de uso común, en cepas aisladas de diferentes líquidos corporales en México, considerando que son los gérmenes que más frecuentemente causan infecciones en la población pediátrica; tomando en cuenta que actualmente existe un incremento en el número de infecciones causadas por cepas resistentes; por lo que es necesario conocer los patrones locales de resistencia para definir el tratamiento más adecuado en cada caso y lograr con ello un uso racional de los antibióticos, disminuyendo así su impacto en la atención médica.

IV. OBJETIVO

Describir el porcentaje de resistencia y sensibilidad en las cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b a diversos antimicrobianos.

V. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se trata de un estudio prolectivo, transversal, descriptivo y observacional.

VI. MATERIAL Y METODOS

a) Población Objetivo: Todos los cultivos positivos de aislamiento hospitalario de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b provenientes de pacientes atendidos en cualquier servicio del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 1994 a julio del 2000.

• Criterios de Inclusión.

Cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b aisladas de cualquier cultivo positivo obtenido de pacientes hospitalizados tales como: hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, secreción de oído, líquido pleural, lavado broncoalveolar, líquido de mastoides, etcétera, que se encuentren en cualquier servicio o departamento del Instituto Nacional de Pediatría.

- **Criterios de Exclusión.**

- Flora saprófita o contaminación.

- **Criterios de Eliminación.**

Microorganismos aislados que no presenten un adecuado crecimiento en los medios de cultivo previo a la realización de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos y/o se pierda la cepa antes de realizar la sensibilidad.

VII. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGIA

1. **Toma de muestras** de sangre, líquido cefalorraquídeo, secreción de oído, líquido pleural, lavado broncoalveolar, líquido de mastoides o cualquier otro líquido corporal en pacientes hospitalizados con sospecha de proceso infeccioso en cualquier servicio del Instituto Nacional de Pediatría.
2. **Cultivo de especímenes** de acuerdo a la técnica establecida por el Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría.

Los líquidos corporales se cultivaron en agar sangre (sangre de cordero) y agar chocolate en un medio anaerobio con una atmósfera de CO₂ al 5% y a una temperatura de 37°C. A las colonias con alfa hemólisis se les realizó la prueba de sensibilidad a la optoquina (clorhidrato de etilhidroxicupreína) con discos P impregnados en optoquina, de 6 ó 10 mm.

Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* se confirmaron mediante la sensibilidad a optoquina, solubilidad en bilis y fueron serotipificadas en base a la reacción capsular de Quellung, observada después de agregar el suero tipo específico.

El *Haemophilus influenzae* tipo b se confirmó por coaglutinación y en base a sus requerimientos de factores V (NAD) y X (protoporfirina IX) para su crecimiento.

3. **Evaluación de la sensibilidad** de los cultivos positivos, mediante el método de concentración inhibitoria mínima determinada por la NCCLS utilizando la microdilución ajustada con Mueller-Hinton con 3% de sangre lisada de caballo. Utilizamos la placa Uniscept MIC/tipo 3 que se compone de una charola que contiene 27 agentes antimicrobianos suspendidos en un medio de cultivo y liofilizado con múltiples diluciones el cual cubre el rango de concentraciones utilizadas en la clínica. La concentración mínima de cada antimicrobiano, la cual no muestra crecimiento visible se reporta como concentración inhibitoria mínima para el antimicrobiano y se expresa en microgramos por mililitro ($\mu\text{g/mL}$). Esta placa no contiene cloranfenicol por lo que se realizó la sensibilidad a este antimicrobiano por el método de Kirby-Bauer (sensidisco).

Se consideró *Streptococcus pneumoniae* sensible a la penicilina con CIM de $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, sensibilidad intermedia con CIM de $0.125 - 1.9 \mu\text{g/mL}$ y neumococo altamente resistente con CIM de $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$.

La evaluación de los antibióticos se expresa en términos de resistencia o sensibilidad. Tomando como **sensible** o susceptible a determinado antibiótico a aquella cepa que no se desarrolle a una concentración inhibitoria mínima similar a aquella alcanzada in vivo con las dosis terapéuticas habituales y por las rutas habituales o cuando el organismo infectante puede ser inhibido por la máxima dosis terapéutica o en sitios del cuerpo donde los antibióticos se concentran fisiológicamente y **resistente** en caso de crecimiento de dicha cepa a las mismas concentraciones antibióticas terapéuticas.⁴⁸

Se determinó un valor de corte en microgramos por mililitro; de acuerdo con los niveles promedio que alcanza el antimicrobiano en el líquido corporal en donde se cultive la bacteria.

Así mismo, se tomaron las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias para los diferentes antibióticos sugeridos como alternativa de tratamiento en presencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente, considerando los siguientes valores de corte para resistencia.¹³

Streptococcus pneumoniae

ANTIBIOTICO	CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Penicilina	≥ 2
Ampicilina	≥ 4
Vancomicina	≥ 1
Imipenem / Cilastatina	≥ 1
Meropenem	≥ 1
Eritromicina	≥ 1
Clindamicina	≥ 1
Trimetoprim / Sulfametoxazol	$\geq 4 / 76$
Cloranfenicol	≥ 8
Ceftriaxone	≥ 2
Cefotaxime	≥ 2

Haemophilus influenzae tipo b

ANTIBIOTICO	CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Ampicilina	≥ 4
Cloranfenicol	≥ 8
Eritromicina	≥ 1
Ceftriaxone	≥ 2
Cefotaxime	≥ 2
Cefuroxime	≥ 16
Amoxicilina / Acido Clavulánico	$\geq 8 / 4$
Trimetoprim / Sulfametoxazol	$\geq 4 / 76$

4. Se utilizaron cepas de referencia para las cepas aisladas:

<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC® 49247 / 49766
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC® 49619

5. Se consultaron los expedientes clínicos de los pacientes en quienes se aislaron las cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b, analizando si existía infección asociada a la bacteria.

Las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae* se clasificaron en invasoras y no invasoras, considerando el tipo de enfermedad que causaron y el sitio de donde se aislaron.

Se consideraron cepas **invasoras** a aquellas cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido pleural. Así mismo, las cepas **no invasoras** fueron aquellas cepas aisladas de secreción de oído, líquido de mastoides y otros sitios.

VIII. ANALISIS ESTADISTICO

La información recabada en el presente trabajo se recolectó en formas diseñadas especialmente para el estudio. La captura de dicha información en cintas magnéticas se realizó por los investigadores responsables del proyecto. Se captó la información a través del paquete Excell para Windows y se analizó en computadora Pentium III, disco duro de 4 gigabytes, 64 Mb en RAM a través del paquete estadístico SPSS 8.0

Se describieron los resultados mediante estadísticas descriptivas, con cálculos de medidas de tendencia central y dispersión, con descripción de los porcentajes de sensibilidad de cada uno de los microorganismos estudiados a los diferentes antimicrobianos analizados.

X. DEFINICIONES OPERACIONALES

1. **Cepas Invasoras** (productoras de enfermedades invasoras): Se consideran aquellas cepas de *Streptococcus pneumoniae* que son aisladas en cultivos de sitios normalmente estériles, tales como: sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido pericárdico y líquido articular.
2. **Cepas No Invasoras** (productoras de enfermedades no invasoras): Se consideran aquellas cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en cultivos de secreción de oído, senos paranasales, líquido de mastoides y nasofaringe.

XI. CONSIDERACIONES ETICAS

En este estudio no se requiere de carta de consentimiento informado ya que el estudio fue observacional.

La toma de muestras para cultivo y aislamiento de gérmenes motivo del estudio, la decidió el equipo médico tratante y no los investigadores. (La autorización por parte de los padres o tutores se solicitó como en cualquier procedimiento del Instituto Nacional de Pediatría).

XII. RESULTADOS

Se aislaron 149 cepas de *Streptococcus pneumoniae* y 40 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b durante el período de estudio. Se realizó sensibilidad para todas las cepas, a la penicilina y a otros antimicrobianos de uso común en el tratamiento de las enfermedades causadas por estos patógenos.

Se dividieron las cepas de *Streptococcus pneumoniae* en invasoras (59 cepas) y no invasoras (90 cepas), considerando el tipo de enfermedad que presentaron y el sitio de donde se aislaron.

TABLA 1
SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
1994 - 2000

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (59)	38 (64.4 %)	14 (23.7 %)	7 (11.8%)	21 (35.6%)
No Invasora (90)	59 (65.5 %)	16 (17.7%)	15 (16.6%)	31 (34.4%)
TOTAL (149)	97 (65.1%)	30 (20.1%)	22 (14.7%)	52 (34.8%)

No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar resistencia y sensibilidad entre cepas invasoras y no invasoras ($P = 0.822$).

TABLA 2

RESISTENCIA DE *S. pneumoniae* A LOS ANTIMICROBIANOS DE USO COMÚN

ANTIMICROBIANOS (CIM $\mu\text{g/mL}$)	N° (PORCENTAJE)
Eritromicina > 1	21 / 149 (14%)
Ceftriaxone > 2 *	3 / 149 (2%)
Cefotaxime > 2 *	4 / 149 (2.6%)
Vancomicina > 1	0 / 149 (0%)
Trimetoprim/Sulfametoxazol $> 4 / 76$	9 / 149 (6%)
Imipenem ≥ 1	0 / 149 (0%)
Clindamicina ≥ 1	19 / 149 (12.7%)
Cloranfenicol $\geq 20 \text{ mm} = > 8$	12 / 149 (8%)
Ampicilina ≥ 4	18 / 149 (12%)

* Se utilizó este valor de corte porque no contamos con placas de MIC menor para evaluar la resistencia propuesta por la NCCLS en $0.5 \mu\text{g/mL}$.

TABLA 3

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA		
		N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	17	11 (64.7%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)
LCR	35	21 (60 %)	11 (31.4%)	3 (8.5%)
OIDO	29	23 (79.3%)	2 (6.9%)	4 (13.8%)
LIQUIDO PLEURAL	7	6 (85.7%)	0	1 (14.2%)
OTROS*	61	36 (59 %)	14 (23%)	11 (18 %)
TOTAL	149	97 (65.1%)	30 (20.1%)	22 (14.7%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

Cuarenta (77%) de las 52 cepas de neumococo resistente a penicilina se consideraron como multirresistentes porque mostraron resistencia a uno o más antimicrobianos.

TABLA 4

CEPAS DE *S. pneumoniae* RESISTENTES A UNO O MAS ANTIMICROBIANOS

CASO	RESISTENCIA A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS				SITIO DE AISLAMIENTO
1	Penicilina	Ampicilina	TMP / SMZ		Sangre
2	Penicilina	Ampicilina	Eritromicina	Ceftazidime	
3	Penicilina	Cloranfenicol	Cefixime	Dicloxacilina	
4	Penicilina	TMP / SMZ	Dicloxacilina		Pulmón
5	Penicilina	Ampicilina			Oído
6	Penicilina	Ampicilina	Eritromicina	Ceftazidime	
7	Penicilina	TMP/ SMZ			
8	Penicilina	Ampicilina	TMP /SMZ		
9	Penicilina	Ampicilina	TMP / SMZ		
10	Penicilina	Ampicilina	Eritromicina	Ceftriaxone	Secreción Bronquial
11	Penicilina	Ampicilina	Cefotaxime	Oxacilina	Secreción Bronquial
12	Penicilina	Ampicilina	Clindamicina		Líquido Cefalorraquídeo
13	Penicilina				Líquido Cefalorraquídeo
14	Eritromicina	Clindamicina			Líquido Pleural
15	Penicilina	Ampicilina			Secreción Bronquial
16	Penicilina	Ampicilina			Secreción Bronquial
17	Penicilina	Eritromicina	Clindamicina		Secreción Bronquial
18	Ampicilina				Secreción Bronquial
19	Penicilina	Eritromicina	Clindamicina	Ampicilina	Hemocultivo
20	Eritromicina				Secreción Bronquial
21	Penicilina	Ampicilina			Secreción Bronquial
22	Clindamicina				Secreción Bronquial
23	Penicilina	Eritromicina			Líquido Cefalorraquídeo
24	Penicilina				Hemocultivo
25	Ampicilina				Secreción Bronquial
26	Ampicilina				Secreción Bronquial
27	Eritromicina	Clindamicina	Ampicilina		Líquido Cefalorraquídeo
28	Eritromicina	Clindamicina			Líquido Cefalorraquídeo
29	Eritromicina	Clindamicina			Líquido Cefalorraquídeo
30	Eritromicina				Líquido Cefalorraquídeo
31	Eritromicina	Clindamicina			Secreción Bronquial
32	Eritromicina	Clindamicina	Cloranfenicol		Secreción Bronquial.
33	Clindamicina				Líquido Pleural
34	Penicilina	Eritromicina	Clindamicina	Cloranfenicol	Secreción Bronquial
35	Penicilina	Cloranfenicol			Secreción Bronquial
36	Eritromicina	Clindamicina			Secreción Bronquial
37	Eritromicina				Secreción Bronquial
38	Cloranfenicol				Secreción Nasofaríngea
39	Eritromicina	Clindamicina			Secreción Bronquial
40	Penicilina				Hemocultivo

La serotipificación sólo se obtuvo en 11 cepas de neumococo y son las siguientes; en la Tabla 5 se muestra el sitio de donde se obtuvieron, así como la sensibilidad a la penicilina.

TABLA 5
SEROTIPOS DE *S. pneumoniae* AISLADOS DE
DIVERSOS LIQUIDOS CORPORALES

SEROTIPO	7	19	19	1	14	3	14	6	5	7	7
SITIO	Sangre	Oído	Pulmón	LCR	Pleural	Oído	Sangre	Oído	Oído	Oído	Oído
PENICILINA	I	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S

R = Resistente
I = Intermedio
S = Sensible

TABLA 6
RESISTENCIA DE *Haemophilus influenzae* TIPO b
A LOS ANTIMICROBIANOS DE USO COMUN

ANTIMICROBIANOS (CIM µg/mL)	N° (PORCENTAJE)
Ampicilina CIM (≥ 4 µg/mL)	8 / 40 (20%)
Cloranfenicol (< 20 mm)	7 / 40 (17.5%)
Eritromicina ≥ 1	7 / 40 (17.5%)
Ceftriaxone ≥ 2	7 / 40 (17.5%)
Cefotaxime ≥ 2	1 / 40 (2.5%)
Cefuroxime ≥ 16	1 / 40 (2.5%)
Amoxicilina/Acido Clavulánico $\geq 8 / 4$	2 / 40 (5%)
Trimetoprim/Sulfametoxazol $\geq 4 / 76$	5 / 40 (12.5%)

TABLA 7

DISTRIBUCION MUNDIAL DE Streptococcus pneumoniae RESISTENTE A PENICILINA

LUGAR Y REFERENCIA	año	NUM. DE CEPAS	CEPAS INVASORAS	CEPAS NO INVASORAS	RESISTENCIA		
					TOTAL (%)	ALTA (%)	INTERMEDIA (%)
AMERICA							
MEXICO							
México, D.F. (9)	1992	83	+	+	28.9	21.6	7.3
			39		6	3.6	2.4
				44 Nasofaringe	22.9	18	4.8
México, D.F. (49)	1991- 1995	43	+		42	14	28
Toluca, México. (50)	1993 - 1996	104	+	+	8.6		
Cuernavaca, Mor. (170)	1998	220	+		48.2	22.2	26
Cuernavaca, Mor. (180)	1994 - 1996	16	+		22		
URUGUAY (51)							
	1987 - 1992	314	130	184	6		
URUGUAY (52)	1992	95	43	52 Nasofaringe	3	0	3
URUGUAY (130)	1987 - 1997	228	+		10		
BRASIL (53)	1989 - 1993	101	+		9.8	0.9	8.9
CHILE (7)	1991		+	+	16		
ARGENTINA (54)	1993		+	+	20.3	4.7	15.6
ARGENTINA (143)	1995 - 1996	16,073	+	+	18		
ARGENTINA (172)	1998	95	+		24.4		
OPS (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México, Uruguay) (105)	1993 - 1996	1649	+	+	24.9	8.2	16.7

					RESISTENCIA		
LUGAR Y REFERENCIA	año	NUM. DE CEPAS	CEPAS INVASORAS	CEPAS NO INVASORAS	TOTAL (%)	ALTA (%)	INTERMEDIA (%)
COLOMBIA (158)	1994 - 1996	324	+		12	3	9
COLOMBIA (164)	1994 - 1996	245	+		11		
COLOMBIA (171)	1994 - 1996	409	+		15.6	4.1	11.5
BRASIL (193)	1989 - 1993	101	+		17.4		
BRASIL (194)	1998	102	+	+	44		
URUGUAY - ARGENTINA	1993 - 1996	274	+	+	36		
ESTADOS UNIDOS							
Cincinnati, Ohio (55)	1988 - 1994	13	Líquido Pleural		15		
Cincinnati, Ohio (55)	1993 - 1994	204	+		17		
	1989 - 1994	76	+		32	3	29
Maryland (57)	1990 - 1994	52		Nasofaringe	48	21.7	26.9
			52		13.4	1.9	11.5
Tennessee (58)	1992 - 1994	207	+	+	34	15	11
		179	76	103	8.9	6	2.9
Houston (59)	1989 - 1991	278	+				6.8
Kentucky (60)	1992 - 1994	157		Oído Medio	31	16	15
Kentucky (61)	1990 - 1991	524	+	+	16	14	2
Kentucky (61)	1992 - 1993	799	+	+	20	15	5
Kentucky (62)	1994 - 1995	1524	+	+	23	10	13
Kentucky (63)	1991 - 1992	544	+		6.6	1.3	5.3
St Louis (64)	1992 - 1993	136	48	88	26	6	20
St Louis (65)	1993 - 1994	1627	+	+	16.2	5.7	10.4
Dallas (6)	1993	54	+	+	19		

LUGAR Y REFERENCIA	a ñ o	NUM. DE CEPAS	CEPAS INVASORAS	CEPAS NO INVASORAS	RESISTENCIA		
					TOTAL (%)	ALTA (%)	INTERMEDIA (%)
ESTADOS UNIDOS							
Kentucky (66)	1993	123		Nasofaringe	53	33	20
Omaha, Nebraska (67)	1994	32		Nasofaringe	75	53	22
Omaha, Nebraska (196)	1996	121		+	57	10	47
Virginia (68)	1994	100	+	+	16	10	6
CDC Atlanta (69)	1994	431	+		25	18	7
Memphis (70)	1995	101		Nasofaringe	40	20	20
Cleveland, Ohio (103)	1997	1,476	+	+	50.4	32.5	17.9
Iowa (140)	1997 - 1998	1,147	+	+	29.5	12.1	17.4
Tennessee (142)	1997 - 1998	6,620	+	+	44		
Tennessee (146)	1996 - 1997	2,752	+	+	36	19	17
Oregón (151)	1999	1,045	+	+	25	10	15
Wisconsin (153)	1996 - 1997	622	+	+	27	14	13
Washington- State (167)	1995 - 1997	275			15.3	1.5	13.8
New Orleans. (177)	1998	481	+		30	7	23
CANADA							
Toronto (71)	1995	652	100	552 Nasofaringe	13		
Toronto (108)	1997	1,047	+	+	43.8	16	27.8
Canada (112)	1997 - 1998	1,180		+	21.2	6.4	14.8
Canada (160)	1997 - 1998	156		+	12.2		
ALASKA							
Alaska (115)	1991 - 1998	1,046	+		10.5	3.2	7.3

					RESISTENCIA		
LUGAR Y REFERENCIA	año	NUM. DE CEPAS	CEPAS INVASORAS	CEPAS NO INVASORAS	TOTAL (%)	ALTA (%)	INTERMEDIA (%)
ASIA							
CHINA							
Hong Kong (72)	1993 - 1995	200	+	+	28.9	19.6	9.3
Kaohsiung, Taiwan (106)	1995 - 1997	611		+	71	41	30
Taiwan (175)	1989 - 1995	46	+		21.7		
Beijing (176)	1995	10,305	+	+	9		
Taiwan (126)	1998 - 1999	276	+	+	76		
Taiwan (132)	1995 - 1996	242	+		39.7		
Taiwan (139)	1996 - 1997	550	+	+	56.4	13.1	43.3
COREA (73)	1991 - 1995	117	+	+	83	67	16
BANGLADESH (111)	1993 - 1997	362	+	+	13.8	1.1	12.7
SINGAPORE (116)	1997 - 1999	180	+	+	63	21.9	41.1
JAPON (117)	1998	218	+		46.8	9.6	37.2
ARABIA SAUDITA (123)	1999	400	+	+	57.4	6.2	51.2
INDIA (136)	1998	100		+	0		
INDIA (162)	1995 - 1999	3,686	+		1.3		1.3
LIBANO (131)	1996 - 1999		+	+	88	76	12
LIBANO (182)	1992 - 1998	450	+	+	45		
LIBANO (147)	1996 - 1998	50	+		56	18	38
VIETNAM (137)	1999	911		+	53	19	34
PALESTINA (141)	1997	113	+	+	88		
Multicéntrico-ASIA (150)	1996 - 1997	996	+	+	79.7		
TURQUIA (174)	1998	143	+		43.4	3.5	39.9

					RESISTENCIA		
LUGAR Y REFERENCIA	año	NUM. DE CEPAS	CEPAS INVASORAS	CEPAS NO INVASORAS	TOTAL (%)	ALTA (%)	INTERMEDIA (%)
AUSTRALIA							
Australia (74)	1994 - 1995	2,396	+	+	6.7	0.7	6
Sydney (189)	1997	2,396	537	1,859	6.7	0.6	6.1
Australia (144)	1997	250		+	25	5	20
Australia (165)	1997	1,020	+		25.4	8.6	16.8
AFRICA							
Sudáfrica (75)	1995	108	+		32.4	1	31.4
Rep. Africa Central (76)	1995	289		Nasofaringe	10	0	10
Rep. Africa Central (122)	1998	371		+	8.8		8.8
Harare - Zimbabwe (129)	1998 - 1999	71	+		7	4	3
Botswana (169)	1993-1998	249		+	20	10	10
EUROPA							
España							
Barcelona (77)	1984 - 1993	550	+		29	12	17
Sevilla (78)	1996		+	+	40.7		
España (110)	1996 - 1997	1,113	+	+	60	36	24
Madrid (197)	1989 - 1995	102	+	+	58	14	44

					RESISTENCIA		
LUGAR Y REFERENCIA	año	NUM. DE CEPAS	CEPAS INVASORAS	CEPAS NO INVASORAS	TOTAL (%)	ALTA (%)	INTERMEDIA (%)
EUROPA							
Grecia (118)	1997 - 1998	1,269		+	16.6	7.6	9
Rusia (127)	1998 - 1999	305	+	+	7.5		7.5
Italia (145)	1997 - 1998	92	+		5.4	1.1	
Alemania (191)	1992 - 1996	129	+	+	0.8		0.8
Alemania (200)	1993 - 1997	945		+	8.5		
Nueva Zelanda (79)	1987 - 1994	1,506	+		1.4	0.3	1.1
Nueva Zelanda (159)	1995 - 1997	994	+		6		
Israel (80)	1994	393	64	329 (157 Nasofaringe 172 Oído Medio)	33.6		
Hungría (81)	1996	68	+	+	69	34	35
Islandia (82)	1996	484		Nasofaringe	9.7		
Netherlands (148)	1997	286	+		28	7	21
Netherlands (152)	1998	698	+	+	27.5	6.2	21.3
Birmingham, UK (156)	1996 - 1997	343	+		6.7	3.3	3.4
Vienna, Austria (173)	1994 - 1996	1,385	+		4.9	2	2.9
Croacia, Rumania (179)	1991 - 1995	1,139	+	+	9.7	7.7	2
Polonia (181)	1997	218	+	+	3.7		

XIII. DISCUSION

En el presente estudio se encontró una prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina del 34.8%; de éste el 14.7% fue altamente resistente y principalmente se encontró en cepas no invasoras; sin embargo, el elevado porcentaje de neumococo con sensibilidad intermedia (20.1%) se considera potencialmente de alta resistencia. La resistencia a la penicilina en este estudio se compara con la reportada en nuestro país y en otros del mundo. Tabla - 7.

En la literatura se observa que el porcentaje de resistencia varía de un lugar a otro, incluso dentro de un mismo país. En México, la resistencia de neumococo a penicilina en 1992⁹ fue de un 28.9%, en este estudio se demuestra que el porcentaje ha aumentado hasta un 34.8%; así mismo llama la atención como en 1992 la resistencia de cepas invasoras se reportó en 6% y en un estudio realizado de 1991 a 1995⁴⁹ en las mismas instituciones (Hospital Infantil de México y Hospital de Pediatría, IMSS, CMN Siglo XXI), la resistencia en cepas invasoras fue de un 42%, situación muy alarmante ante las implicaciones de tratamiento. En Toluca, Estado de México⁵⁰, la resistencia es sólo del 8.6% de 1993 a 1996, mientras que en Cuernavaca, Morelos¹⁷⁰ la resistencia en 1998 fue del 48.2% en cepas invasoras.

En otros países de Latinoamérica encontramos resistencias a penicilina que van desde el 3% en Uruguay⁵² hasta el 44% en Brasil.¹⁹⁴

En Estados Unidos de América, país vecino, el porcentaje total de resistencia varía desde el 6.6% en Kentucky⁶³ hasta el 75% en Omaha, Nebraska⁶⁷, sin embargo, es importante considerar que depende del tipo de cepas aisladas, ya que el 6.5% es en cepas invasoras y el 75% en neumococos aislados de nasofaringe. Llama la atención que lo reportado en países donde inicialmente se tenían los más altos porcentajes de resistencia como son Hungría (69%) y España (60%), en estos últimos estudios en Barcelona⁷⁷ y Sevilla⁷⁸ se reportan 29% y 40.7% de neumococo resistente respectivamente, y en Hungría en 1996⁸¹ es del 69% cifras que son superadas por Corea⁷³ donde un estudio realizado de 1991 a 1995 reportó la resistencia de hasta un 83%, y en este mismo estudio observaron año con año incremento en la resistencia desde 0% en 1988 hasta 89% en 1995.

Otros países que mostraron altos porcentajes de neumococo resistente a penicilina fueron Taiwan¹²⁶ donde un estudio realizado de 1998 a 1999 mostró un 76% de neumococo resistente, así como Libano¹³¹ en un período de 1996 a 1999 mostró una resistencia del 88%, semejante a la observada en Palestina¹⁴¹ en 1997 (88%).

Nueva Zelanda ⁷⁹ prácticamente no tiene cepas de neumococo resistente ya que sólo reportan 1.4% de resistencia y el 1.1% es resistencia intermedia. En Australia ⁷⁴ también en un gran número de cepas (2,396 cepas) tienen un 6.7% de resistencia con 0.7% de resistencia alta. Por otro lado, la India ¹⁶² en un estudio de 1995 a 1999 con 3,686 cepas invasoras, mostró una resistencia del 1.3% siendo ésta, resistencia intermedia. Ver Tabla – 7.

Respecto a la resistencia del neumococo a cefalosporinas, en México-D.F. en 1995 ⁴⁹ se reporta resistencia intermedia y alta a cefotaxime en un 7%. En 1999, un estudio en el HIM ¹¹ mostró una resistencia del 2.6% a cefotaxime, semejante a la observada en este estudio donde se muestra una resistencia a cefotaxime en un 2.6% (4 casos de 149 cepas) y un 2% de resistencia a ceftriaxone (3 cepas de 149). En el estudio de 1992 ⁹, se reporta 6% de resistencia a Cefotaxime y en Toluca ⁵⁰, 27.2%; porcentajes que son superados por Corea ⁷³ en donde se reporta un 74%. En Latinoamérica, en Brasil ⁵³, se reporta 0.98% de resistencia a ceftriaxone. Dentro de los Estados Unidos de América, en Memphis ⁷⁰ se reporta un 20% de resistencia a cefalosporinas; en otro estudio multicéntrico en 1994 en Estados Unidos ⁶⁹ se reporta resistencia a ceftriaxone desde 0 al 20% con un promedio de 4%.

En sitios más lejanos como Australia ⁷⁴ se reporta 16% de resistencia intermedia a cefotaxime, en Barcelona, España ⁷⁷ se ha observado un incremento en la resistencia a ceftriaxone y cefotaxime del 2% en 1984 – 1988 al 9% de 1989 a 1993.

Esta resistencia a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxone y cefotaxime) es de suma importancia debido a que estos medicamentos se han considerado como opciones terapéuticas en meningitis causada por neumococo resistente a penicilina, sin embargo, también se ha demostrado que neumococos con MIC's $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ para estas cefalosporinas no responden adecuadamente al tratamiento con estas. ^{84,85}

En este estudio se encontró multirresistencia en 40 cepas (26.8%) principalmente a ampicilina y TMP/SMZ. En Toluca ⁵⁰ es de 64.4% y en relación con lo reportado en 1992 ⁹ de 52%, la prevalencia observada en este estudio es menor, pero en Israel ⁸⁰ es mucho menor, donde se reporta un 7% en cepas invasoras y 2% en cepas de nasofaringe.

El porcentaje de resistencia a TMP/SMZ encontrado en esta serie (6%) es menor respecto a lo reportado en otros lugares. El Hospital Infantil de México en 1995 reportó una resistencia a TMP/SMZ del 56%. En St Louis ⁶⁴ es del 40%; en 32 estados de los Estados Unidos de América ⁶⁹ en 1994 fue del 26%; en 30 estados de ese mismo país en 1994 a 1995 fue del 18% ⁶², en Brasil ⁵³ fue del 62.7%, en Israel ⁸⁰ fue del 30%, en Toronto ⁷¹ un 21% en cepas invasoras y un 35% en cepas de nasofaringe. En Uruguay ⁵² en 1992, la resistencia a TMP/SMZ es del 32.9%, sólo en la República de Africa Central ⁷⁶ es del 7.2%.

El alto porcentaje de resistencia a TMP/SMZ debe ser considerado en el tratamiento de neumonías y otitis media, padecimientos en donde se ha sugerido como útil.⁸⁶

De los once *Streptococcus pneumoniae* que fue posible serotipificar, 5 corresponden a cepas invasoras y 6 a cepas no invasoras. Los serotipos encontrados se muestran en la Tabla 5.

A continuación se mencionan los principales serotipos encontrados en otros estudios.

PAIS	SEROTIPOS
Nueva Zelanda ⁷⁹	14, 19, 6, 9, 23, 7
Estados Unidos de América ⁶⁹	14, 6, 9, 23, 19
Uruguay ⁵²	9, 14, 6, 23, 20
México ⁹	23, 6, 19, 14, 9
Omaha ⁶⁷	23, 19, 6, 11
St Louis ⁶⁴	6, 9, 19, 23
12 Estados – Estados Unidos América ⁶³	6, 23, 14, 9, 19
Cincinnati ⁵⁵	14, 1, 5, 6, 9, 19, 23
Kentucky ⁶⁶	19, 6, 23
Kentucky ⁶⁰	6, 9, 14, 19, 23
Israel ⁸⁰	19, 6, 14, 23, 9
Toronto ⁷¹	6, 14, 19, 23
Brasil ⁵³	6, 14, 18, 5, 19
Singapore ¹¹⁶	19F, 23F, 6B, 14
México ¹⁷⁰	6A, 6B, 14, 19F, 19 A. 23 F.

De manera general, se ha considerado a la ampicilina y al cloranfenicol como los antimicrobianos de elección en el manejo de infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), aunque paulatinamente en diversos países se ha notificado la existencia de organismos resistentes. En un estudio efectuado hace 18 años en nuestro país²⁴ se encontró que el porcentaje de resistencia del Hib a la ampicilina fue del 14% y no se encontró resistencia al cloranfenicol. En 1986, se reportaron en nuestro país las dos primeras cepas de Hib resistentes a ampicilina y cloranfenicol considerándose en nuestro medio un fenómeno poco frecuente a diferencia de lo que ha sido referido en otros países del mundo donde los porcentajes de resistencia a ambos antimicrobianos puede variar del 35 al 60%.²⁴

En este estudio se encontró una resistencia a la ampicilina del *Haemophilus influenzae* tipo b del 20%, porcentaje semejante a lo reportado en otras series como en nuestro país en 1992⁹, donde se muestra una producción de beta-lactamasas de un 25%. En 1993, en América Latina se reportó una resistencia del Hib a ampicilina de un 27%⁷¹. En otros países como Inglaterra⁸⁷, se reportó Hib productor de beta-lactamasas en un 21% en 1992. En Estados Unidos de América⁸⁸, un estudio multicéntrico de 1983 a 1984 reporta 21% de Hib productores de beta-lactamasas y un 19.2% de resistencia a ampicilina. En 1986⁸⁸, se reportó un 31.7% de resistencia a ampicilina. En 1994 a 1995, 36 % de resistencia a ampicilina en Estados Unidos⁶¹ y en 6 regiones de Estados Unidos, una resistencia de 36.1% en 1995⁸⁹. En Europa en 1988⁹⁰ se informan diferentes porcentajes de resistencia del Hib a la ampicilina desde un 5% en Austria, Alemania del 5 al 10%, Suecia 10%, Inglaterra 10 al 20%, Bélgica 15%, Francia 20 al 30%; Italia 25%, Grecia 30% y España del 30 al 40%; sin embargo, en un estudio en España en 1990, Perea y cols⁹¹ reportan 5% solamente.

En Asia, Kumana⁹² reporta resistencias a ampicilina desde 6.3% en Filipinas, 9% en Corea, 14.6% en Tailandia, 20% en Hong Kong con un porcentaje de resistencia similar al observado en nuestro estudio. Taiwan 35.7% y en Canadá⁶¹ de 1991 a 1993 del 26%; en 1994 en Toronto⁹³ 28.4% de Hib productor de beta-lactamasas, en Irlanda⁹⁴ del 16.1%, sólo en Zaragoza-España⁹⁵ de 1981 a 1990 se reportó un 63% de Hib resistente a ampicilina. En Dinamarca⁹⁶ de 1988 a 1989, se reporta de 5.2% y en África Central⁷⁶ es del 1.4%.

En cuanto a la resistencia al cloranfenicol, en nuestro estudio es del 17.5%, porcentaje mayor a lo reportado en Inglaterra⁸⁷ de 0.8%, en Canadá⁹⁷ de 0.04% y Estados Unidos⁸⁸ de 0.5%; pero mucho menor al reportado en Morelia, Michoacán en México⁹⁸ donde se aislaron 13 cepas de Hib y el 100% fue resistente a cloranfenicol.

La resistencia de ampicilina y cloranfenicol se reporta en Zaragoza - España⁹⁵, con un porcentaje de 19.2%, situación no observada en nuestra serie.

En este estudio se encontraron cepas resistentes a TMP/SMZ en un 12.5%, donde sabemos que el mecanismo de resistencia es en base al exceso de producción cromosómica de dihidrofolato reductasa⁸⁸, lo reportado es en porcentajes bajos como en Inglaterra⁸⁷ del 4.3%, en Canadá⁹⁶ del 3.8% y en Estados Unidos⁸⁸ del 0.7%, excepto en África Central⁷⁶ donde se reporta una resistencia del 12.3% similar a la observada en este estudio. Respecto a la resistencia a quinolonas, que no encontramos en esta serie y que no se había reportado previamente hasta en Los Angeles, California en 1993⁹⁹ en un caso de *H. Influenzae* resistente a ciprofloxacina.

Los factores a considerar en la selección del tratamiento antimicrobiano adecuado para infecciones por *S. pneumoniae* incluyen sitio o invasividad de la infección, susceptibilidad del patógeno, espectro de los patógenos que pueden causar el

proceso de enfermedad y las consecuencias potenciales de administrar un tratamiento inadecuado.

Se propone como tratamiento de algunas enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* en la era de resistencia antimicrobiana los siguientes tratamientos.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

El tratamiento empírico para la meningitis con sospecha de *S. pneumoniae* debe incluir cefotaxima o ceftriaxone debido a la capacidad de alcanzar concentraciones confiables en el líquido cefalorraquídeo con estos agentes.

En meningitis por *S. pneumoniae* con MIC ≤ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ para ceftriaxone o cefotaxime, el uso de una de estas cefalosporinas sola, es suficiente para un adecuado tratamiento, pero si se encuentra un *S. pneumoniae* con MIC ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$ para estas cefalosporinas, debe agregarse vancomicina (nivel pico ≥ 35 $\mu\text{g/mL}$), especialmente si se demuestra que la evolución clínica no es favorable y si se conoce el perfil de sensibilidad de la cepa aislada. También es razonable agregar rifampicina (10 mg/kg cada 12 horas, vía I.V.). Meropenem es un carbapenem con excelente actividad contra una amplia variedad de microorganismos, incluyendo el *S. pneumoniae* resistente a cefalosporinas, por lo que constituye una terapia alternativa en estos casos.

Debido al incremento en la frecuencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, muchos expertos¹⁸⁵ recomiendan iniciar un tratamiento empírico en niños mayores de 2 meses de edad con una combinación de cefotaxime (200 - 225 mg/kg/día) o ceftriaxone (100 mg/kg/día) más vancomicina (60 mg/kg/día). No se han descritos aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a vancomicina, la vancomicina ha sido efectiva en el tratamiento de muchos pacientes quienes no responden al tratamiento con cefalosporinas solas.

Así mismo, la mayoría de los autores recomiendan repetir la punción lumbar en 24 a 48 horas de iniciado el tratamiento, en pacientes que hayan mostrado sensibilidad disminuida a la penicilina. También se recomienda realizar la punción lumbar a las 24 ó 48 horas en un paciente hospitalizado que no responda al tratamiento o cuando hay signos o síntomas neurológicos de progresión del daño, a pesar de los resultados de sensibilidad a los antimicrobianos.¹¹

Cuando se requiere tratamiento antimicrobiano para otitis media aguda, la amoxicilina es el antibiótico oral de elección. Las alternativas incluyen: amoxicilina/ácido clavulánico, cefuroxime y ceftriaxona intramuscular. Sin embargo, las cefalosporinas orales tienen MIC's dos a tres diluciones mayores que la amoxicilina para *S. pneumoniae* intermedio y resistente a penicilina²² y perfiles farmacodinámicos más pobres. Además, los neumococos no susceptibles a penicilina tienen una prevalencia mucho más alta de resistencia cruzada a otras clases de antimicrobianos, tales como macrólidos y sulfonamidas.²² Recientemente, el Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic

Working Group de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)²² recomendaron regímenes de dosis más altas para amoxicilina 80-90 mg/kg/día y amoxicilina/ácido clavulánico (80-90mg/kg/día del componente amoxicilina) para otitis media. Para evitar una mayor incidencia de diarrea, el componente clavulanato debe continuar a 10 mg/kg/día usando nuevas formulaciones de amoxicilina/clavulanato o combinando la formulación anterior de amoxicilina/clavulanato con amoxicilina adicional.

Ningún autor sugiere el uso de trimetoprim-sulfametoxazol en base a la resistencia del neumococo a este antibiótico que va desde el 19 al 90% en los Estados Unidos. De igual forma, se considera que las cefalosporinas orales de tercera generación pueden ser útiles, sólo en casos de resistencia intermedia a la penicilina.

Para el tratamiento de neumonía, el uso de penicilina en casos de neumococo con resistencia intermedia ha sido útil, de igual forma son de utilidad las cefalosporinas como cefuroxime, cefotaxime o ceftriaxone y se recomienda en casos de no haber una adecuada respuesta a las 48 – 72 horas, agregar vancomicina o rifampicina. En estos casos donde no exista una respuesta adecuada se deben administrar antimicrobianos por vía parenteral una semana y una más por vía oral.

En México, el sistema regional de vacunas reporta los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 5 años de edad, siendo los más comunes el 23F, 6A, 6B, 14, 19F y 19A, de éstos, el más frecuentemente encontrado es el 23F, lo cual coincide con los reportes publicados en otros países.

Los datos de susceptibilidad a los diferentes antimicrobianos presentados en este estudio para el tratamiento de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistente pueden cambiar de sensibilidad en el futuro. Por lo que quizá la mejor optimización de los recursos que tenemos hasta el momento sea la prevención.

Actualmente en el mercado existe una vacuna de 23 serotipos, la cual se ha subutilizado, ya que si bien está recomendada para personas de la tercera edad, tiene algunas indicaciones en el adulto y en la edad pediátrica, fuera de los menores de dos años de edad; ya que si consideramos que la mayor incidencia de este agente en padecimientos infecciosos es en menores de 2 años de edad y la vacuna que cuenta con 23 serotipos, no es inmunogénica a dicha edad, por lo que la vacuna conjugada anti-neumocócica (Prevenar®) y con sólo siete serotipos (heptavalente) es un acierto que muy pronto se difundirá, tal como lo ha hecho la vacuna conjugada contra H. Influenzae tipo b y por lo tanto, veremos la disminución de portadores, con menor incidencia de enfermedades invasoras por este agente.¹⁰² La repercusión futura al aplicar esta vacuna disminuirá el número de niños que ingresen a unidades hospitalarias, con una reducción aproximada de 12 al 15% de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*.

Por lo tanto, los objetivos son: reducir el número de niños enfermos, disminuir el número de muertes y disminuir los costos que implica la hospitalización, medicamentos e inasistencia de los padres a su trabajo por cuidar del niño por su enfermedad.

El uso de la vacuna de 23 serotipos o de la nueva vacuna conjugada de siete serotipos, puede incrementar el porcentaje de inmunidad por inmunidad cruzada con otros serotipos, así como el manejo del estado de portador de neumococo. Estos resultados han sido reportados por Juhani Eskola; aplicar la vacuna heptavalente conjugada de neumococo disminuyó en un 57% los episodios de otitis media aguda y en un 20% la colocación de los tubos de ventilación.

Por otro lado, el incremento en la resistencia del H. Influenzae tipo b a medicamentos utilizados tradicionalmente por haber sido de utilidad en años previos, pone una alerta en cuanto a modificar los esquemas iniciales de tratamiento cuando se sospeche o se aísle el Hib, y se sugiere en casos de meningitis en niños de 2 meses a 4 años de edad, iniciar esquema con ceftriaxone o cefotaxime en forma empírica.⁹⁶

La disminución de las enfermedades invasivas por H. Influenzae tipo b, ha sido de gran importancia en Estados Unidos, debido a la aplicación masiva y regular de vacunas conjugadas contra Hib. En México, actualmente se encuentra integrada al esquema de inmunizaciones de la Cartilla Nacional de Vacunación.

Es importante señalar que a pesar de que existe un bajo rendimiento de recuperación de cepas, la resistencia bacteriana múltiple a diversos antimicrobianos mostró una tendencia progresivamente creciente, fenómeno semejante al que se notifica en la literatura sobre el tema. Esto obliga a la implementación de programas de vigilancia epidemiológica que permitan prevenir la emergencia de cepas multirresistentes, mediante el uso prudente de antimicrobianos.

Por ahora, se sugieren tres acciones que se deben llevar a cabo: la primera y la más urgente, es la de establecer el manejo terapéutico de las infecciones neumocócicas; la segunda sería establecer los criterios clínicos que permitan con cierta eficacia definir a los pacientes con factores de riesgo de adquirir la infección neumocócica; así como reconocer a aquellos que pudiesen tener un curso clínico diferente al de la población general y que tengan un riesgo importante de perder la vida; finalmente la tercera sería diseñar con cierta precisión la fórmula para conformar la vacuna conjugada con los serotipos prevalentes en infecciones sistémicas en nuestra población.

XIV. CONCLUSIONES

La resistencia a la penicilina y a otros beta-lactámicos e incluso la multiresistencia a diversos fármacos entre las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, están ampliamente diseminadas en todo el mundo y con una tendencia a seguir aumentando en forma desproporcionada. En nuestro país este problema, se está acrecentando desde 1981.¹¹ Por ahora la atención de las infecciones producidas por *S. pneumoniae* se centra en varios aspectos que requieren de una solución a corto plazo; el primero se refiere al tratamiento apropiado de las infecciones neumocócicas sistémicas, fundamentalmente de las del sistema nervioso central; el segundo está en función de la magnitud de la resistencia, para alterar la evolución clínica de las infecciones invasivas; el tercero está relacionado con la identificación de los factores de riesgo que intervienen en la propensión a las infecciones neumocócicas, así como del curso de la evolución clínica y, finalmente, el cuarto implica definir la prevalencia de serotipos/serogrupos en las diferentes comunidades, de tal forma que se pueda identificar con cierta precisión la fórmula de la vacuna neumocócica que requiere la población en riesgo de nuestro país.

Concluimos que aunque la resistencia total del *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina es del 34.8%, sólo el 11.8% de las cepas invasoras fueron altamente resistentes, sin embargo, es importante considerar que las cepas con resistencia intermedia son capaces potencialmente de ser de alta resistencia en algún tiempo.

Respecto al *Haemophilus influenzae* tipo b, encontramos una resistencia similar para la ampicilina y cloranfenicol que la reportada en nuestro país y en otros estudios, sin embargo, nuestra muestra es pequeña y se requiere continuar el estudio.

Los resultados que se notifican ofrecen datos de actualidad y de interés médico, y si bien se circunscriben a una casuística aislada, reiteran la necesidad de ampliar el conocimiento en México de este problema de salud pública.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Calderón JE. Resistencia a los fármacos antimicrobianos. En: Espinoza LR, ed. *Terapéutica en Enfermedades Infecciosas*. 2ª. Edición. México, D.F.; Impresora y Litografía Universal, 1999:23-40.
2. O'Brien TF. The global epidemic of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24 suppl 1:2-8.
3. Klein JO. Epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 246-53.
4. Calderón JE. La resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* como un problema de salud pública. *Salud Pública Mex* 1999; 41:360-361.
5. Mendoza NC, Barrientos MC, Barahona FMC, et al. Vigilancia de la sensibilidad a antimicrobianos de agentes productores de enfermedad invasora en pediatría. *Rev Chil Infect* 2000;17 (1):45-52.
6. Friedland, M. Med, Mc Cracken, JR. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Eng J Med* 1994;331:377-82.
7. Wolff MJ. Use and Misuse of Antibiotics in Latin America. *Clin Infect Dis* 1994;17 (Suppl 2); S346-51.
8. Chávez PA, Mendoza NC, Rojas AC, Borghero RA, Cerpa PR. Infecciones invasoras por *Streptococcus pneumoniae*: Impacto de la resistencia. *Rev Chil Infect* 2000;17 (1): 39-44.
9. Calderón JE, Echániz AG, Conde GC, Rivera SR, Barriga AG, Solórzano SF, Hill JJ. Resistencia y serotipificación de 83 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de niños portadores asintomáticos y enfermos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50 (12): 854-860.
10. Vásquez DKR, Rosales URE, Santos PJI. Susceptibilidad de aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* en un hospital pediátrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52 (6):336-341.
11. Gómez BD, Calderón JE, Rodríguez RS, Espinoza de los Monteros LE. Características clínico-microbiológicas de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. *Salud Publica Mex* 1999; 41 (5): 397-404.

12. Munford RS, Murphy TV. Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Can Immunization Prevent Its Spread? *J Inv Med* 1994; 42:613-21.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods of dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M100-S10 (M7) Vol. 20, N° 1. Villanova, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards. January 2000.
14. Muñoz R, Coffey TJ, Daniels CG, et al. Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;164:302-6.
15. Hakenbeck R, Briese T, et al. Antigenic variation of penicillin-binding proteins from penicillin-resistant clinical strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 164:313-9.
16. Hakenbeck R, Tarpay M, Tomasz A. Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17:364-71.
17. García Bustos J, Tomasz A. A biological price of antibiotic resistance major changes in the peptidoglycan structure of penicillin-resistant pneumococci. *Pro Nat Acad Sci* 1990;87:5415-9.
18. Schreiber RJ, Jacobs RM. Antibiotic-Resistant Pneumococci. *Antimicrobial Resistance in Pediatrics. Pediatrics Clinics of North America* 1995; 42:519-537
19. Bracco RS, Krauss MR, Roe AS, MacLeod CM. Transformation reactions between pneumococcus and three strains of streptococci. *J Exp Med* 1957;106:247-59.
20. Dowson CG, Hutchison A, Brannigan JA, George RC, et al. Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Pro Nat Acad Sci* 1989, 86:8842-6
21. Laible G, Spratt BG, Hakenbeck R. Interspecies recombinational events during the evolution of altered PBP 2x genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Molec Microbiol* 1991; 5:1993-2002.
22. Jacobs RM. Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Rational Antibiotic Choices. *The American Journal of Medicine* 1999;106 (5A):19S-25S.
23. Muñoz R, Dowson CG, Daniels M, Coffey TJ, et al. Genetics of resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Molec Microbiol* 1992;6:2461-5

24. Miranda NM, Solórzano SF, Velázquez AR, Leaños MB, Villasis KM, Guiscafré GH. Características de los aislamientos de *Haemophilus influenzae* de portadores asintomáticos en edad pediátrica y su relación con resistencia a antimicrobianos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52(3):148-153
25. De María FT, Lim FJ, Barnisham J, Agers WL, Bick GH. Biotypes of serologically nontypable *Haemophilus influenzae* isolated from the middle ear and nasopharynx of patients with otitis media with effusion. *J Clin Microbiol* 1984;26:1102-4.
26. Powell M, Mc Vey D, Kassim H, Chen Y, Williams J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the UK from sputa. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:249-59.
27. Powell M, Koutsia-Carouzou C, Voutsinas D, Seymour A, William J. Resistance of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in United Kingdom. *BMJ* 1987; 295:176-9.
28. Trejo y Pérez JA, Guiscafré GH, García M, Jaime CM, González S, Muñoz O. Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* a ampicilina o cloranfenicol en niños de la Ciudad de México. *Bol Med Hosp Infant Mx* 1981;38:79-85.
29. Guiscafré H, Solórzano SF, Delgado O, Muñoz O. *Haemophilus influenzae* type b meningitis resistant to ampicillin and chloramphenicol. *Arch Dis Child* 1986;62:691-707.
30. Doern G, Jorgensen J, Thornsberry C, y col. National Collaborative study of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:180-5
31. Campos J, García-Tornes S, Sanfeliu S. Susceptibility studies of multiply resistant *Haemophilus influenzae* isolated from pediatric patients and contacts. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:706-9
32. Mathies AW Jr. Penicillins in the treatment of bacterial meningitis. *JR Coll Physicians Lond* 1972;6:139-46
33. Khan W, Ross S, Rodriguez W, et al. *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin: a report of two cases. *JAMA* 1974;229:298-301
34. Tomeh MO, Starr SE, et al. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b infection. *JAMA* 1974; 229:295-7
35. Kenny JF, Isburg GD, et al. Meningitis due to *Haemophilus influenzae* type b resistant to both ampicillin and chloramphenicol. *Pediatrics* 1980;66:14-6.

36. Needham Ca. *Haemophilus influenzae* antibiotics susceptibility. Clin Microbiol Rev 1988;1:218-27
37. Jorgensen JH, Doern GV, et al. Susceptibility of multiply resistant *Haemophilus influenzae* to newer antimicrobial agents. Diagn Microbiol Infect Dis 1988;9:27-32
38. Jorgensen JH, Doern GV, et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2075-80
39. Venezia RA & Yocum DM. The in vitro activity of oral ciprofloxacin and beta-lactam antimicrobials against bacteria from the respiratory tract. Curr Ther Res 1991;50:282-7
40. Araj GF. Resistencia a los antimicrobianos en Líbano. Enf Infec y Microbiol 1999; 19(4):197-8.
41. Calderón JE. Resistencia antimicrobiana en patógenos bacterianos. Bol Med Hosp Infant Mex 2000; 57 (4): 191-193.
42. Tapia-Morquecho LG, Aguilar IF, Gómez BD, Murguía MT. Sepsis Neonatal por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 1. Bol Med Hosp Infant Mex 2000; 57(4): 212-216.
43. Leggiadro RJ. The Clinical Impact of Resistance in the Management of Pneumococcal Disease. Infectious Disease Clinics of North America 1997; 11(4): 867-874
44. Mc Dougal LK, Facklam RR, Reeves M, et al. Analysis of multiply antimicrobial resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the United States. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2176-84.
45. Morayta RA, González AE, Suárez CM. Fisiopatología molecular de la infección por neumococo. Bol Med Hosp Infant Mex. 1998; 55 (4): 210-220
46. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin microbiol Rev. 1990;3:171-96.
47. Defining the Public Health Impact of Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. Report of a Working Group. MMWR Feb 16, 1996; 45/Nº RR-1:1-20.
48. Uniscept MIC/Type 3. New vertical format. Copyright Sherwood Medical 1991.

49. Jernigan D, Mendoza M, Aranda E, Castellanos L, et al. Mortality among Children with Invasive Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* (SP) Infections in Mexico City 1991-1995. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996:43.
50. Becerril PR, Castañeda S. Incidence and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Hospital para el Niño DIFEM Toluca. Abstracts of the 1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases, 1996:86
51. Hortal M, Palacio R, Camou T, Mogdasy C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains from Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(6):542-3.
52. Mogdasy MC, Camou T, Fajardo C, Hortal M. Colonizing and Invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* in Uruguayan children: type, distribution and patterns of antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:648-52
53. Berezin EN, Cavalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica IM, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1051-2
54. Casellas JM, et al. Comparative activity of oral antimicrobial agents against penicillin-non susceptible pneumococci isolated in Argentina. In *Recent Advances in Chemotherapy*. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy. Edited by J Einhorn et al, American Society of Microbiology. Washington, D.C. 1993;439-40
55. Hardie W, Bokulike R, Garcia VF, Reising SF, Christie CDC. Pneumococcal Pleural Empyemas in Children. *Clin Infect Dis* 1996; 22:1057-63.
56. Jacobs RF, Kaplan SL, Schutze GE; et al. Relationship of MICs to Efficacy of Cefotaxime in Treatment of *Streptococcus pneumoniae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40 (4):895-8
57. Fairchok MP, Ashton WS, Fischer GW. Carriage of Penicillin-Resistant Pneumococci in a Military Population in Washington, D.C.: Risk Factors and Correlation with Clinical Isolates. *Clin Infect Dis* 1996;22:966-71.
58. Haas DW, Stratton CW, Griffin JP, Weeks L, Alls SC. Diminished Activity of Ceftizoxime in Comparison to Cefotaxime and Ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1995;20:671-6
59. Tan TQ, Mason EO Jr, Kaplan SL. Systemic Infections Due to *Streptococcus pneumoniae* Relatively Resistant to Penicillin in a Children's Hospital. *Clinical Management and Outcome*. *Pediatrics* 1992; 90(6):928-33

60. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, Tyler RD, et al. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:751-9
61. Doern GV. Trends in Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens of the Respiratory Tract. *Am J of Med* 1995; 99(Suppl 6B):6B-3S-6S
62. Doern GV, Brueggemann A, Holley Jr HP, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: Results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1208-13
63. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliot JA, Facklam RR. Emergence of Drug-Resistant Pneumococcal Infections in the United States. *JAMA* 1994;271 (23):1831-5.
64. Welby PL, Keller DS, Cromien JL, et al. Resistance to penicillin and non-beta-lactam antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* at a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:281-7
65. Mason EO, Kaplan SL. Penicillin-resistant Pneumococci in the United States. *Pediatr Infect Dis J*; 1995;14:1017-8
66. Duchin JS, Breiman RF, Diamond A, et al. High prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in a rural Kentucky community. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:745-50
67. Boken DJ, Chartrand SA, Goering RV, et al. Colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child care center. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:879-84
68. Evans TG, Kamra A, Minnick K, Blevins D, Sosnowski K. Pneumococcal Resistance in Southwest Virginia. *Antimicrob Agents and Chemother* 1995;39:985-6
69. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-6
70. More on Resistant Pneumococci. *The Pediatric Infectious Disease Journal Newsletter*. August 1996.
71. Kellner JD, McGeer A, Wrieger J, et al. What is the Correlation Between Population-Based Collections of Invasive and Nasopharyngeal (NP) Isolates of *Streptococcus pneumoniae* (SP)? Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996:43

72. Kain-Man-Kam, Kit-Yee-Luey, Sze-Man-Fung, et al. Emergence of multiple-antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents and Chemother* 1995;39(12):2667-70
73. Lee HJ, Choi EH, Park JY, Kim EC, Kang JA, Kim JH. Antibiotic Resistant Pneumococcal Infections in Korean Children- Prevalence of Resistance and Response to Treatment. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996:43
74. Collingnon PJ, Bell JM. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: The beginning of the end for many antibiotics? *Med-J-Aust* 1996;164(2):64-7
75. Friedland IR, MBBCH, MMED,DTM&H. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885-90
76. Antibiotic Resistance Among Nasopharyngeal Isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* – Bangui, Central African Republic 1995. *MMWR* Jan 24, 1997; 46(3):62-64
77. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe Pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80
78. Flores C, Silva G, Martin E. Cefotaxime failure in pneumococcal meningitis caused by a susceptible isolate. *Pediatr Infect Dis J*, 1996;15:723
79. Martin DR, Brett MS. Pneumococci causing invasive disease in New Zealand, 1987-94: serogroup and serotype coverage and antibiotic resistances. *N Z Med J* 1996; 109 (1027):288-90
80. Yagupsky P, Peled N, Dagan R. Pneumococcal Isolates from the Nasopharynx (NP) of Healthy Children Reflect Serogroup Distribution and Antimicrobial Resistance Patterns of Clinically Significant Pneumococci (CS-Pne) in Young Children. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996:43
81. Marton A, Major P. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains to nine B-Lactam Antibiotics and the Killing Kinetics of Cephalosporins Alone and in Combination with Vancomycin or Gentamicin. *Microbial Drug Resistance* 1996;2(3):361-9
82. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefansdottir G, Molstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children. Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996;313:387-91

83. Ronge LJ. Emerging resistance prompts reconsideration of standard therapy. *Infectious Disease in Children*, January 1996:18-19
84. John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18:188-93
85. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, Varela de Seijas E, Suarez A, Bernaldo de Quirós JC. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994;18:766-9
86. World Health Organization Technical Basis for the OMS Recommendations on the management of pneumonia in children at first level health facilities. Geneva World Health Organization. 1991 (OMS/ARI/91.20)
87. Powell M, Yeo SF, Seymour A, Yuan M, Williams JD, Fah YS. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* from England and Scotland in 1991. *J Antimicrob Chemother* 1992;29(5):547-54
88. Jorgensen JH. Update on Mechanism and Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Infect Dis* 1992;14:1119-23
89. Thorsberry C, Yee YC, Burton P. Susceptibility of Recent United States *Haemophilus influenzae* Clinical Isolates to Ampicillin and Cefprozil. Abstrac N° E58 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA. September 17-20, 1995.
90. Machka K, Braveny Y, Dabernat H, et al. Distribution and resistance pattern in *Haemophilus influenzae*: a European collaborative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:14-24
91. Perea EJ, Garcia MC, Clavijo MJ, et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España, segundo estudio. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;1993,11:19-28
92. Kumana CR. *Haemophilus influenzae*: a worldwide pathogen. Hong Kong. Science Press, 1987.
93. Scriver SR, Walmsley SL, Kau CL, Hoban DJ, Brunton J, McGeer A, Moore TC, Witwicki E. Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their beta-lactamases. Canadian *Haemophilus* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(7):1678-80

94. Forgarty J, Moloney AC, Newell JB. The epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease in the Republic of Ireland. *Epidemiol Infect* 1995;114(3):451-63
95. De-Juan-Martin F, Campos-Calleja C, Bustillo-Alonso M, Baldovin-Ballesteros I, Bello-Andres-E., Elviro-Mayoral-L. Infecciones masivas por *Haemophilus influenzae* tipo b en la infancia (1981-1990), *An-Esp-Pediatr* 1993;39(2):111-5
96. Kristensen K, Mortensen I. Antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* type b isolates in Denmark in 1988 and 1989. *Scand Infect Dis* 1991;23(3):337-40
97. Tremblay LD, L'Ecuyer J, Provencher P, Bergeron MG. Canadian Study Group. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to antimicrobial agents used in Canada. *Can Med Assoc J* 1990;143:895-901
98. Suarez MSM, Orozco MGE, Tinoco MMR, Vargas AME, Barajas MJM, Orozco Mozqueda GE. *Haemophilus influenzae* causante de enfermedad invasiva en niños del Hospital Infantil de Morelia y su resistencia a cloranfenicol. Abstract de XVIII Jornadas Pediátricas anuales del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos", 23-26 de octubre de 1996: 21
99. Barriere SL, Hindler JA. Ciprofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae* infection in a patient with chronic lung disease. *Ann Pharmacother* 1993;27(3):309-10
100. Bradley JS, Kaplan SL, Klugman KP, et al. Consensus management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1037-41
101. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin of North Am* 1995;42(3):519-37
102. Dagan R, Muallem R, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci by pneumococcal-OMPC conjugate vaccine during the second year of life (Abstract G2). Presented at the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995.
103. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Ziles A, Lin G, Pankuch GA, Appelbaum P. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters:1997 U.S. Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Aug; 43(8):1901-8

104. Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, Cleary PP, Ferretti JJ, Fischetti VA, Gotschlich E, Kaplan EL, McCarthy M, Opal SM, Roberts RB, Tomasz A, Wachtfogel Y. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a Symposium. *Clin Infect Dis* 1998 Jun; 26(6):1341-5
105. Kertesz DA, Di Fabio JL, De Cunto Brandileone MC, Castaneda E, Echaniz-Aviles G, Hertmann I, Homma A, Hortal M, Lougren M, Ruvisky RO, Talbot JA, Weekes J, Spika JS. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American Children: Results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 1998 Jun;26(6):1355-61
106. Chiou CC, Liu YC, Huang TS, Huang WK, Wong JH, Lin HH, Yen MY, Hsieh KS. Extremely High Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung, Taiwan. *J Clin Microbiol* 1998 Jul;36(7):1933-7
107. Doern GV, Brueggemann AB, Blocker M, Dunne M, Holley HP Jr, Kehl KS, Duval J, Kluger K, Putman S, Rauch A, Pfaller MA. Clonal Relationship among High-Level Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 1998 Oct; 27(4):757-61
108. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of Antimicrobial Resistance among Respiratory Tract Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998 Oct; 27(4):764-70
109. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yang PC, Ho SW, Luh KT. Dissemination of High-Level Penicillin, Extended-Spectrum Cephalosporin and Erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999 Jan; 37(1):221-4
110. Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, Garcia de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial Resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Patients with Respiratory Tract Infections in Spain: Results of a 1 year (1996-1997) Multicenter Surveillance Study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Feb; 43(2):357-9
111. Saha SK, Rikitami N, Ruhulamin M, Masaki H, Hanif M, Islam M, Watanabe K, Ahmed K, Matsumoto K, Sack RB, Nagatake T. Antimicrobial Resistance and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains causing childhood Infections in Bangladesh, 1993 to 1997. *J Clin Microbiol* 1999 Mar; 37(3):798-800

112. Zhanel GG, Karlowsky JA, Palatnick L, Vercaigne L, Low DE, Hoban DJ. Prevalence of Antimicrobial Resistance in Respiratory Tract Isolates of *Streptococcus pneumoniae*: Results of a Canadian National Surveillance Study. The Canadian Respiratory Infection Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Oct; 43(10):2504-9
113. Jorgensen JH, Barry AL, Traczewski MM, Sahm DF, McElmeel ML, Crawford SA. Rapid Automated Antimicrobial Susceptibility Testing of *Streptococcus pneumoniae* by Use of the bioMerieux VITEK 2. *J Clin Microbiol* 2000 Aug; 38 (8):2814-2818.
114. Hand WL. Current challenges in antibiotic resistance. *Adolesc Med* 2000 Jun; 11 (2):427-38.
115. Rudolph KM, Parkinson AJ, Reasonover AL, Bulkow LR, Parks DJ, Butler JC. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance Patterns of Invasive Isolates of *Streptococcus pneumoniae*: Alaska, 1991 – 1998. *J Infect Dis* 2000 Aug; 182 (2):490-496.
116. Soh SW, Poh CL, Lin RV. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric patients in Singapore. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Aug; 44 (8):2193-6.
117. Nagai K, Matsuo Y, Tsumura N, Sakata Y, Kato H. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Southwestern Japan and correlation of penicillin-binding protein 2b and 2x mutations in susceptibilities of penicillin G and cefotaxime.
118. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Katopodis GD, Geslin P, Jacobs MR, Beratis NG. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greek infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Apr; 19 (4):288-93.
119. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, Plouffe JF, Rakowsky A, Schuchat A, Whitney CG. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000 May 22; 160 (10):1399-1408.
120. Butler JC, Cetron MS. Pneumococcal drug resistance: the new "special enemy of old age". *Clin Infect Dis* 1999 Apr; 28 (4):730-5.
121. Karstaedt AS, Khoosal M, Crewe-Brown HH. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2000 May; 19 (5):454-7.

122. Rowe AK, Deming MS, Schwartz B, Wasas A, Rolka D, Rolka H, Ndoyo J, Klugman KP. Antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in the Central African Republic. *Pediatr Infect Dis J* 2000 May; 19 (5):438-44.
123. Shibl AM, Al Rasheed AM, Elbashier AM, Osoba AO. Penicillin-resistant and intermediate *Streptococcus pneumoniae* in Saudi Arabia. *J Chemother* 2000 Apr; 12 (2):134-7.
124. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J. Invasive Pneumococcal Infections in Canadian Children, 1991 – 1998: Implications for New Vaccination Strategies. *Clin Infect Dis* 2000; 31:58-64.
125. Venglarcik JS 3rd. *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial susceptibility testing. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Apr; 19 (4):329 – 31.
126. Hsueh Pr, Liu YC, Shyr JM, Wu TL, YaN jj, Wu JJ, Leu HS, Chuang YC, YJ Lau, Luh KT. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in Taiwan during the 1998 – 1999 respiratory season. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 May; 44 (5): 1342 – 5.
127. Stratchounski LS, Kretchikova OI, Kozlov RS, Reshedko GK, Stetsiuk OU, Tarasova GD, Blochin BM, Egorova OA, Boyko LM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children in day-care centers: results of a multicenter study in Russia. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Mar; 19 (3):196 – 200.
128. Sahn DF, Jones ME, Hickey ML, Diakun DR, Mani SV, Thornsberry C. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997 – 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000 Apr; 45 (4):457 – 66.
129. Simango C, Mvududu F. Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1999 Apr; 45 (4): 100-2.
130. Hortal M, Camou T, Palacio R, Dibarboure H, Garcia A. Ten year review of invasive pneumococcal diseases in children and adults from Uruguay: clinical spectrum, serotypes, and antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis* 2000; 4 (2):91-5.
131. Shaar TJ, Al-Hajjar R. Antimicrobial susceptibility patterns of bacteria at the Makassed General Hospital in Lebanon. *Int J Antimicrob Agents* 2000 Mar; 14 (2):161-4.

132. Chang SC, Hsieh WC, Liu CY. High prevalence of antibiotic resistance of common pathogenic bacteria in Taiwan. The Antibiotic Resistance Study Group of the Infectious Disease Society of the Republic of China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000 Feb; 36 (2):107-12.
133. Andrews J, Ashby J, Jevons G, Marshall T, Lines N, Wise R. A comparison of antimicrobial resistance rates in Gram- positive pathogens isolated in the UK from October 1996 to January 1997 and October 1997 to January 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000 Mar; 45 (3):285-93.
134. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000 Mar; 30 (3):454 – 60.
135. Elliott TS, Lambert PA. Antibacterial resistance in the intensive care unit: mechanisms and management. *Br Med Bull* 1999; 55 (1): 259 – 76.
136. Jebaraj R, Cherian T, Raghupathy P, Brahmadathan KN, Lalitha MK, Thomas K, Steinhoff MC. Nasopharyngeal colonization of infants in southern India with *Streptococcus pneumoniae*. *Epidemiol Infect* 1999 Dec; 123 (3):383-8.
137. Parry CM, Diep TS, Wain J, Hoa NT, Gainsborough M, Nga D, Davies C, Phu NH, Hien TT, White NJ, Farrar JJ. Nasal carriage in Vietnamese children of *Streptococcus pneumoniae* resistant to multiple antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Mar; 44 (3):484-8.
138. Harwell JI, Brown RB. The drug- resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000 Feb; 117 (2):530-41.
139. Fung CP, Hu BS, Lee SC, Liu PY, Jang TN, Leu HS, Kuo BI, Yen MY, Liu CY, Liu YC, Lau YJ, Yu Kw. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Taiwan: and island-wide surveillance study between 1996 and 1997. *J Antimicrob Chemother* 2000 Jan; 45 (1): 49 – 55.
140. Doern GV, Brueggemann AB, Huynh H, Wingert E. Antimicrobial Resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997 – 98. *Emerg Infect Dis* 1999 No-Dec; 5 (6):757-65.
141. Adwan K, Abu-Hassan N, Hadan A, Al-Khalili S. High incidence of penicillin resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in northern Palestine. *J Med Microbiol* 1999 Dec; 48 (12):1107-10.
142. Thornsberry C, Jones ME, Hickey ML, Mauriz Y, Kahn J, Sahn DF. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997 – 1998. *J Antimicrob Chemother* 1999 Dec; 44 (6): 749-59.

143. Rossi A, Tokumoto M, Galas M, Soloaga R, Corso A. Monitoring antibiotic resistance in Argentina. The WHONET program, 1995 – 1996. *Rev Panam Salud Publica* 1999 Oct; 6 (4):234-41.
144. Skull S, Shelby-James T, Morris P, Perez G, Yonovitz A, Krause V, Roberts L, Leach A. *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance in Northern Territory children in day care. *J Paediatr Child Health* 1999 Oct; 35 (5): 466-71.
145. Tarasi A, Venditti M, D'Ambrosio F, Pantosti A. Antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Italy by agar dilution method and E test. *Microb Drug Resist* 1999 Fall; 5 (3):215-8.
146. Thorsberry C, Ogilvie PT, Holley HP Jr, Sahm DF. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U.S. Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Nov; 43 (11):2612-23.
147. Araj GF, Bey HA, Itani LY, Kanj SS. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the Lebanon: implications for presumptive therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1999 Aug; 12 (4):349-54.
148. Fluit AC, Schmitz FJ, Jones ME, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among community-acquired pneumonia isolates in Europe: first results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997, SENTRY Participants Group. *Int J Infect Dis* 1999 Spring; 3 (3):153-6.
149. Stanek RJ, Mufson MA. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999 Jun; 28 (6):1265-72.
150. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, Chongthaleong A, Aswapokee N, Chiu CH, Lalitha MK, Thomas K, Perera J, Yee TT, Jama F, Warsa UC, Vinh BX, Jacobs MR, Appelbaum PC, Pai CH. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clin Infect Dis* 1999 Jun; 28 (6):1206-11.
151. Barry AL. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America. *Am J Md* 1999 Jul 26; 107 (1A): 28S – 33S.
152. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Comparative activity of 27 antimicrobial compounds against 698 *Streptococcus pneumoniae* isolates originating from 20 European university hospitals. SENTRY Participants Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 Jun; 18 (6):450 – 3.

153. Klugman KP, Feldman C. Penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Emerging treatment for an emerging problem. *Drugs* 1999 Jul; 58 (1): 1- 4.
154. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch GA, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 Aug; 43 (8):1901-8.
155. Kehl SC, Havens PL, Chusid MJ. Prevalence of penicillin resistant and multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* at a Children's hospital. *WMJ* 1999 May-Jun; 98 (3):42 – 5.
156. Andrews J, Ashby J, Jevons G, Lines N, Wise R. Antimicrobial resistance in gram-positive pathogens isolated in the UK between October 1996 and January 1997. *J Antimicrob Chemother* 1999 May; 43 (5):689-98.
157. Manzor O, Pawlak J, Sarvolatz L. In- vitro activity of 29 antimicrobial agents against penicillin-resistant and –intermediate isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999 Jan; 43 (1):31-6.
158. Leal AL, Castaneda E. Susceptibility to antimicrobial agents in isolates from invasive *Streptococcus pneumoniae* in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 1999 Mar; 5 (3):157-63.
159. Brett MS, Martin DR. A significant increase in antimicrobial resistance among pneumococci causing invasive disease in New Zealand. *N Z Med J* 1999 Apr 9; 112 (1085):113-5.
160. Blondeau JM, Suter M, Borsos S. Determination of the antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*. Canadian Antimicrobial Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1999 Mar; 43 Suppl A:25 – 30.
161. Yoshida R, Hirakata Y, Kaku M, Tonono K, Maesaki S, Yamada Y, Kamihira S, Jacobs MR, Appelbaum PC, Kohno S. Genetic analysis of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae* isolates from several countries by penicillin-binding protein gene fingerprinting and pulsed-field gel electrophoresis. *Chemotherapy* 1999 May-Jun; 45 (3): 158-65.
162. Prospective multicentre hospital surveillance of *Streptococcus pneumoniae* disease in India. Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group, International Clinical Epidemiology Network. *Lancet* 1999 Apr 10; 353 (9160):1216-21.

163. Song JH. Emergence and spread of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Korea. *Yosei Med J* 1998 Dec; 39 (6):546-53.
164. Rios AM, De la Hoz F, Leal AL, Castillo O, Castaneda E. The impact of antimicrobial resistance and *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution on the mortality of children under 5 years of age with invasive disease. *Rev Panam Salud Publica* 1999 Feb; 5 (2): 69 – 76.
165. Turnidge JD, Bell JM, Collignon PJ. Rapidly emerging antimicrobial resistances in *Streptococcus pneumoniae* in Australia. *Pneumococcal Study Group. Med J Aust* 1999 Feb 15; 170 (4):152-5.
166. Jetté LP, Sinave C. Use of an Oxacillin Disk Screening Test for Detection of Penicillin and Ceftriaxone resistant Pneumococci. *J Clin Microb* 1999 Apr; 37 (4): 1178-1181.
167. Frick PA, Black DJ, Duchin JS, Deliganis S, McKee WM, Fritsche TR. Prevalence of antimicrobial drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Washington State. *West J Med* 1998 Dec; 169 (6):364-9.
168. Mouly S, Couderc LJ, Cahen P, Loirat P, Blety O, Caubarrere I. Resistance to penicillin G and *Streptococcus pneumoniae* infection at the Hospital Foch, Paris, France in 1995. *Ann Med Interne (Paris)* 1998 Oct; 149 (6):323-5.
169. Huebner RE, Wasas A, Mushi A, Mazhani L, Klugman K. Nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children under 5 years of age in Botswana. *Int J Infect Dis* 1998 Jul-Sep; 3 (1): 18-25.
170. Echaniz-Aviles G, Velazquez-Meza ME, Carnalla-Barajas MN, Soto-Nogueron A, Di Fabio JL, Solorzano-Santos F, Jimenez-Tapia Y, Tomasz A. Predominance of the multiresistant 23F international clone of *Streptococcus pneumoniae* among isolates from Mexico. *Microb Drug Resist* 1998 Fall; 4 (3):241-6.
171. Castaneda E, Penuela I, Vela MC, Tomasz A. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Colombia: presence of international epidemic clones. *Colombian pneumococcal study group. Microb Drug Resist* 1998 Fall; 4 (3):233-9.
172. Rossi A, Corso A, Pace J, Regueira M, Tomasz A. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Argentina: frequent occurrence of and internationally spread serotype 14 clone. *Microb Drug Resist* 1998 Fall; 4 (3):225-31.

173. Georgopoulos A, Buxbaum A, Straschil U, Graninger W. Austrian national survey of prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* 1994-1996. *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (4):345-9
174. Sener B, Gunalp A. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children in a Turkish hospital. *J Antimicrob Chemother* 1998 Sep; 42 (3):381-4.
175. Su JY, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. In Vitro antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* isolated from two teaching hospitals in Taiwan 1989-1995. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wui Chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 1995 Aug; 28 (3):193-202.
176. Zhang F, Jin S, Wu Q. Trends and changes in antimicrobial resistance of clinical isolates from 11 hospitals in Beijing area. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chin* 1997 May; 77 (5):327-31.
177. Aldridge KE, Ashcraft DS, O'Cain P, Sanders CV, Janney A, Brown W, Silberman R, Pankey GK. A multicenter study of the prevalence and susceptibility patterns of isolates of *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to penicillin G in Louisiana. *Am J Med Sci* 1998 Oct; 316 (4): 277-84.
178. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Jul; 42 (7):1762-70.
179. Mihajlovic-Ukropina M, Milutinovic M. Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial drugs. *Med Pregl* 1998 Mar-Apr; 51 (3-4):169-73.
180. Silva J, Aguilar C, Estrada MA, Echaniz G, Carnalla N, Soto A, Lopez-Antunano FJ. Susceptibility to new beta-lactams of enterobacterial extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producers and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Mexico. *J Chemother* 1998 Apr; 10 (2):102-7.
181. Janicka G, Mikucka A, Bialek M, Gospodarek E, Kania I, Rozycka B, Krawiecka D, Wojak I, Kruszynska E. Resistance to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* strains. *Pol Merkuriusz Lek* 1997 Nov; 3 (17): 231-3.
182. Araj GF. Resistencia a los antimicrobianos en Libano. *Enf Infec Microb* 1999 Julio-agosto; 19 (4): 197-198.

183. Tapia-Morquecho LG, Aguilar-Ituarte F, Gomez-Barreto D, Murguia-de Sierra MT. Sepsis neonatal por *Streptococcus pneumoniae* serotipo 1. Bol Med Hosp Infant Mex 2000 Abril; 57 (4): 212-216.
184. Ryan MW, Antonelli PJ. Pneumococcal antibiotic resistance and rates of meningitis in children. Laryngoscope 2000 Jun; 110 (6): 961-4.
185. Sanders CV, Kamholz SL. Pneumococcal Disease: A Symposium in Honor of Robert Austrian, M.D. The American Journal of Medicine 1999, July 26; 107: 12S-90S.
186. Kaplan SL. *Streptococcus pneumoniae*: Impact of Antibiotic Resistance in Pediatrics. Curr Probl Pediatr May/June 1997: 187-195.
187. Mason EO Jr, Lamberth LB, Kershaw NL, Prosser BL, Zoe A, Ambrose PG. *Streptococcus pneumoniae* in the USA: in vitro susceptibility and pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother 2000 May; 45 (5): 623-31.
188. Castillo EM, Richman LS, Brodine SK, Ledbetter EK, Kelly C. *Streptococcus pneumoniae*: bacteremia in an area of penicillin resistance. Am J Infect Control 2000 Jun; 28 (3): 239-43.
189. Grimwood K, Collignon PJ, Currie BJ, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg GG, Isaacs D, Micintyre PB. Antibiotic management of pneumococcal infections in an era of increased resistance. J Paediatr Child Health 1997 Jan; 33: 287-295.
190. Boken DJ, Chartrand SA, Moland ES, Goering RV. Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:667-72.
191. Reinert RR, Kaufhold A, Schalaeger JJ, Mechery V, Lütticken R. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections among children in Germany, 1992 to 1996. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 244-245.
192. Lehmann D, Gratten M, Montgomery J. Susceptibility of pneumococcal carriage isolates to penicillin provides a conservative estimate of susceptibility of invasive pneumococci. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:297-305.
193. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica IM, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in Sao Paulo, Brazil. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 1051-1053.

194. Nascimento-Carvalho CM. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in children: Concerning clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 936-937.
195. Berner R. Antimicrobial susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in a German Pediatric Hospital, 1993 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 925-927.
196. Doone JL, Klespies SL, Sabella C. Risks Factors for Penicillin-Resistant Systemic Pneumococcal Infections in Children. *Clin Pediatr* 1997; 187-191.
197. Ramos JT, Saavedra J, Ruiz-Contreras J, Bravo J, Sanz F, Noriega AR. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Madrid. *Ped Infec Dis J* 1998; 17: 252-255.
198. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, Spika JS, Di Fabio JL, The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Risk Factors and Course of Illness Among Children With Invasive Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1999; 103 (2): 409-413.
199. Schutze GE. Multidrug-Resistant Pneumococcal Infections. *Sem Pediatr Infect Dis* 1996 July; 7 (3): 157-161.



ANEXOS

Streptococcus pneumoniae

TIPO DE CEPAS

INVASORAS

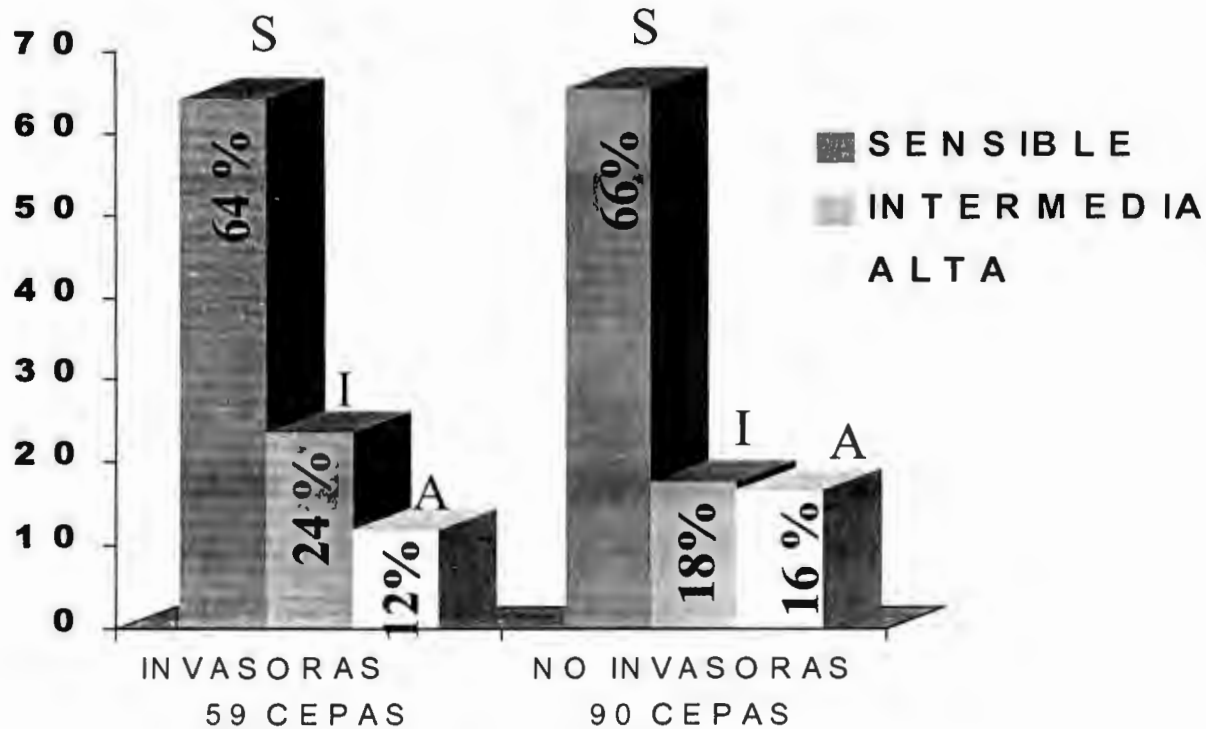
59



**NO
INVASORAS**

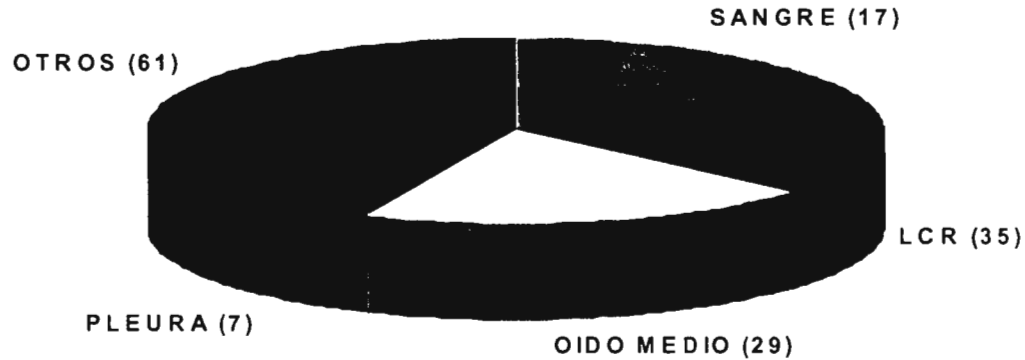
90

Streptococcus pneumoniae SENSIBILIDAD A PENICILINA



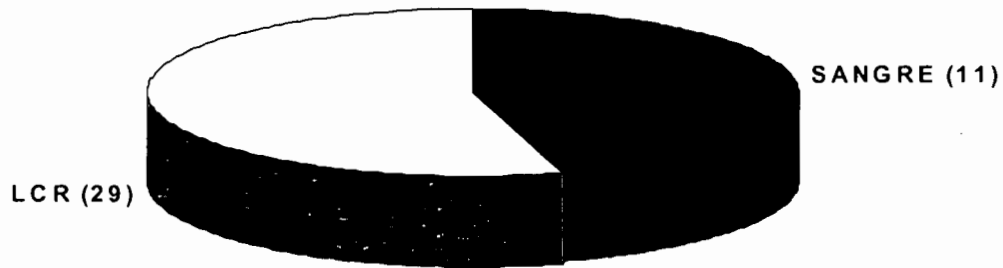
Streptococcus pneumoniae

SITIO DE AISLAMIENTO



***Haemophilus influenzae* tipo b**

SITIO DE AISLAMIENTO



40 CEPAS

Streptococcus pneumoniae SEROTIPOS



SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1994

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (4)	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25%)	2 (50%)
No Invasora (1)	1 (100 %)	0	0	0
TOTAL (5)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)

SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1995

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (10)	8 (80 %)	2 (20 %)	0	2 (20%)
No Invasora (16)	7 (43.7 %)	3 (18.7%)	6 (37.5%)	9 (56.2%)
TOTAL (26)	15 (57.7%)	5 (19.2%)	6 (23%)	11 (42.3%)

SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1996

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (3)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	2 (66.6 %)
No Invasora (20)	18 (90%)	2 (10 %)	0	2 (10 %)
TOTAL (23)	19 (82.6%)	3 (13%)	1 (4.3%)	4 (17.3%)

SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1997

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (7)	3 (42.8 %)	2 (28.5 %)	2 (28.5%)	4 (57%)
No Invasora (12)	9 (75 %)	2 (16.6%)	1 (8.3%)	3 (25%)
TOTAL (19)	12 (63%)	4 (21%)	3 (15%)	7 (36%)

SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1998

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (10)	9 (90 %)	1 (10 %)	0	1 (10%)
No Invasora (12)	10 (83.3 %)	0	2 (16.6%)	2 (16.6%)
TOTAL (22)	19 (86.3%)	1 (4.5%)	2 (9%)	3 (13.6%)

SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1999

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (19)	11 (57.9 %)	5 (26.3 %)	3 (15.7%)	8 (42.1%)
No Invasora (19)	9 (47.3 %)	6 (31.5%)	4 (21%)	10 (52.6%)
TOTAL (38)	20 (52.6%)	11 (29%)	7 (18.4%)	18 (47.4%)

SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

2000

TIPO DE CEPA (N°)	SENSIBLE	INTERMEDIO	ALTAMENTE RESISTENTE	RESISTENCIA TOTAL
Invasora (6)	4 (66.6 %)	2 (33.3 %)	0	2 (33.3%)
No Invasora (10)	5 (50 %)	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
TOTAL (16)	9 (56.2%)	5 (31.2%)	2 (12.5%)	7 (43.7%)

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1994

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	2	0	1 (50%)	1 (50%)
LCR	2	2 (100%)	0	0
OIDO	0	0	0	0
LIQUIDO PLEURAL	0	0	0	0
OTROS*	1	1 (100%)	0	0
TOTAL	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1995

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	6	5 (83.3%)	1 (16.6%)	0
LCR	3	2 (66.6%)	1 (33.3%)	0
OIDO	13	7 (53.8%)	2 (15.4%)	4 (30.7%)
LIQUIDO PLEURAL	1	1 (100%)	0	0
OTROS*	3	0	1 (33.3%)	2 (66.6%)
TOTAL	26	15 (57.7%)	5 (19. 2%)	6 (23%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1996

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	0	0	0	0
LCR	2	1 (50%)	1 (50%)	0
OIDO	15	15 (100%)	0	0
LIQUIDO PLEURAL	1	0	0	1 (100%)
OTROS*	5	3 (60%)	2 (40%)	0
TOTAL	23	19 (82.6%)	3 (13%)	1 (4.3%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1997

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	0	0	0	0
LCR	7	3(42.8%)	2 (28.5%)	2 (28.5%)
OIDO	0	0	0	0
LIQUIDO PLEURAL	0	0	0	0
OTROS*	12	9 (75%)	2 (16.6%)	1 (8.3%)
TOTAL	19	12 (63%)	4 (21%)	3 (15.7%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1998

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	0	0	0	0
LCR	9	8 (88.8%)	1 (11.1%)	0
OIDO	0	0	0	0
LIQUIDO PLEURAL	1	1 (100%)	0	0
OTROS*	12	10 (83.3%)	0	2 (16.6%)
TOTAL	22	19 (86.3%)	1 (4.5%)	2 (9%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

1999

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	5	3 (60%)	0	2 (40%)
LCR	11	5 (45.4%)	5 (45.4%)	1 (9%)
OIDO	1	1 (100%)	0	0
LIQUIDO PLEURAL	3	3 (100%)	0	0
OTROS*	18	8 (44.4%)	6 (33.3%)	4 (22.2%)
TOTAL	38	20 (52.6%)	11 (29%)	7 (18.4%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

**SENSIBILIDAD DE *S. pneumoniae* A PENICILINA
POR SITIO DE AISLAMIENTO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

2000

SITIO	NUMERO	SENSIBILIDAD A PENICILINA N° (%)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
SANGRE	4	3 (75%)	1 (25%)	0
LCR	1	0	1 (100%)	0
OIDO	0	0	0	0
LIQUIDO PLEURAL	1	1 (100%)	0	0
OTROS*	10	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)
TOTAL	16	9 (56.2%)	5 (31.2%)	2 (12.5%)

* Otros incluyen: Lavado broncoalveolar y líquido de mastoides.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. FICHA DE IDENTIFICACION:

1. FOLIO _____
2. NUM. REGISTRO _____
3. FECHA DE AISLAMIENTO _____
4. PROCEDENCIA DEL CULTIVO _____
5. SERVICIO DE PROCEDENCIA DEL CULTIVO _____
6. ENFERMEDAD ASOCIADA A LA BACTERIA _____
7. BACTERIA AISLADA _____

II. ANTIBIOTICOS EVALUADOS:

8. Penicilina _____
9. Ampicilina _____
10. Vancomicina _____
11. Imipenem / Cilastatina _____
12. Meropenem _____
13. Eritromicina _____
14. Clindamicina _____
15. Trimetoprim/Sulfametoxazol _____
16. Cloranfenicol _____
17. Ceftriaxone _____
18. Cefotaxime _____
19. Cefuroxime _____
20. Amoxicilina / Acido Clavulánico _____

HOJA ANEXA DE CODIGOS

4. PROCEDENCIA DEL CULTIVO:

1. Líquido cefalorraquídeo.
2. Sangre.
3. Líquido Pleural.
4. Secreción de oído.
5. Otros: lavado broncoalveolar, líquido de mastoides.

5. SERVICIO DE PROCEDENCIA DEL CULTIVO:

- | | |
|--------------------------|----------------------------------|
| 1. Urgencias. | 12. Neumología/Cirugía de tórax. |
| 2. Hematología. | 13. Oncología. |
| 3. Inmunología. | 14. Neonatología. |
| 4. Otorrinolaringología. | 15. Nutrición. |
| 5. Urología. | 16. Infectología. |
| 6. Cardiología. | 17. Gastroenterología. |
| 7. Ortopedia. | 18. Nefrología. |
| 8. Cirugía General. | 19. Oftalmología. |
| 9. Terapia Intensiva. | 20. Endocrinología. |
| 10. Medicina Interna. | 21. Dermatología. |
| 11. Neurología. | 22. Cirugía Reconstructiva. |

6. ENFERMEDAD ASOCIADA A LA BACTERIA:

- | | |
|----------------------------------|----------------------|
| 1. Artritis. | 9. Meningitis. |
| 2. Celulitis periorbitaria. | 10. Osteomielitis. |
| 3. Bacteremia. | 11. Otitis Media. |
| 4. Conjuntivitis. | 12. Sinusitis. |
| 5. Endocarditis. | 13. Absceso Cerebral |
| 6. Infección de tejidos blandos. | 14. Derrame pleural |
| 7. Neumonía. | 15. Empiema. |
| 8. Mastoiditis. | 16. Absceso pulmonar |

7. BACTERIA AISLADA:

1. *Streptococcus pneumoniae*.
2. *Haemophilus influenzae* tipo b.



VARIABLES 8 A 20:

0. Resistente.
1. Sensible.
2. Intermedio.