

Prevalencia de colonización por *Moraxella catarrhalis* en portadores asintomáticos menores de seis años

Blanca Leños-Miranda, Téc. Laboratorista,⁽¹⁾ María Guadalupe Miranda-Novales, M.C.,⁽¹⁾
Fortino Solórzano-Santos, M.C.,⁽²⁾ Laura Ortiz-Ocampo, Q.F.B., M.en C.⁽³⁾
Héctor Guiscafré-Gallardo, M.C., M. en C.⁽³⁾

Leños-Miranda B, Miranda-Novales MG,
Solórzano-Santos F, Ortiz-Ocampo L,
Guiscafré-Gallardo H.

Prevalencia de colonización
por *Moraxella catarrhalis* en portadores
asintomáticos menores de seis años.

Salud Publica Mex 2001;43:27-31.

El texto completo en inglés de este artículo está
disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Leños-Miranda B, Miranda-Novales MG,
Solórzano-Santos F, Ortiz-Ocampo L,
Guiscafré-Gallardo H.

Prevalence of *Moraxella*
catarrhalis colonization in asymptomatic
carriers under six years of age.

Salud Publica Mex 2001;43:27-31.

The English version of this paper
is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Determinar la prevalencia de colonización nasofaríngea por *Moraxella catarrhalis* en niños menores de seis años. **Material y métodos.** Se realizó una encuesta, de enero a diciembre de 1998, en 604 niños de la ciudad de México, de entre dos meses y cinco años de edad, seleccionados mediante el marco muestral maestro y muestreo por conglomerados. Se tomaron muestras de exudado faríngeo, identificando *M. catarrhalis*. Se determinó la concentración mínima inhibitoria a diferentes antimicrobianos y detección de beta-lactamasas a través del método iodométrico. Para el análisis se utilizaron frecuencias simples, cálculo de razón de momios, intervalos de confianza al 95% y ji cuadrada de Mantel-Haenszel. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. **Resultados.** De los 604 niños que se incluyeron de las 16 delegaciones políticas del Distrito Federal, se excluyeron 37; se encontró *M. catarrhalis* en 130 (22.9%). La mayoría de las cepas fueron productoras de beta-lactamasa (75.4%). La resistencia a penicilina fue de 80% y a ampicilina y amoxicilina de 70%. No se encontró resistencia a cefotaxima, imipenem, meropenem y eritromicina. **Conclusiones.** La prevalencia de colonización de *M. catarrhalis* en tracto respiratorio superior es similar a la de otros patógenos respiratorios. Con la

Abstract

Objective. To determine the prevalence of upper respiratory tract colonization by *Moraxella catarrhalis* in children under six years of age. **Material and methods.** A survey was conducted between January and December 1998 in Mexico City, among children aged 2 months to 5 years, selected through cluster sampling. Pharyngeal samples were taken for *M. catarrhalis* identification. The minimal inhibitory concentration to different antibiotics was obtained and beta-lactamases were determined by the iodometric test. Statistical analysis consisted of frequency distributions, odds ratios, 95% confidence intervals, and Mantel-Haenszel χ^2 . Statistical significance was set at $p < 0.05$. **Results.** After excluding 37 children, the study population was 604 children from Mexico City; *M. catarrhalis* was present in 130 pharyngeal specimens (22.9%). Most of the strains were positive for beta-lactamase production (75.4%). Eighty percent of the strains was resistant to penicillin and 70% to ampicillin and amoxicillin. None were resistant to cefotaxime, imipenem, meropenem and erythromycin. **Conclusions.** Prevalence of *M. catarrhalis* upper respiratory tract colonization is similar to that of other respiratory pathogens. These findings warrant future research on the role of *M. catarrhalis* as an etiologic agent in acute and chronic respiratory infec-

(1) Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN Siglo XXI, IMSS), México.

(2) Departamento de Infectología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS, México.

(3) División de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud, Coordinación de Investigación Médica, IMSS, México, D.F., México.

Fecha de recibido: 21 de julio de 2000 • Fecha de aprobado: 12 de septiembre de 2000

Solicitud de sobretiros: Dra. Guadalupe Miranda. Departamento de Infectología, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, 06720 México, D.F., México.
Correo electrónico: guadalupe@infosel.net.mx

información obtenida se requiere investigar la participación de *M. catarrhalis* como causante de infecciones respiratorias agudas y crónicas en México. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*/prevalencia; infecciones del tracto respiratorio/portador; resistencia beta lactámica; México

tions in Mexico. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*/prevalence; respiratory tract infections/carrier status; beta-lactam resistance; Mexico

Moraxella catarrhalis es un diplococo gramnegativo descrito en 1896 como *Mikrokokkus catarrhalis*. En 1905 fue aislado de niños con bronquitis y bronconeumonía,¹ pero al identificarse en nasofaringe de personas sin enfermedad, se puso en duda su potencial como patógeno.² En 1920, se asignó al género *Neisseria*; en 1970, al género *Branhamella* y, en 1979, se propone que sea parte del género *Moraxella* por sus características genéticas. Aunque existe todavía alguna controversia sobre su mejor clasificación, en el presente trabajo se utiliza el término *Moraxella catarrhalis*.³ Este microorganismo se encuentra colonizando el tracto respiratorio en humanos y varios animales (puerco, cabra y conejo). En los últimos veinte años se ha identificado como germen causal en una diversidad de procesos infecciosos como otitis media, sinusitis, conjuntivitis, bronconeumonía, tos persistente, laringitis y queratitis.⁴⁻⁹ Asimismo, se ha identificado en otitis media en el tercer lugar de los agentes aislados.^{10,11} Además, puede dar lugar a enfermedades sistémicas como bacteremia, sepsis, endocarditis, meningitis e infección urinaria complicada en pacientes con enfermedad neoplásica, con enfermedad pulmonar crónica y en aquellos con alteraciones del sistema inmunológico.¹²

Se ha demostrado que la colonización por *M. catarrhalis* se establece a edades muy tempranas y disminuye paulatinamente hacia la edad adulta.¹³ En diferentes estudios en el extranjero se ha encontrado una prevalencia de 25% a 55% en niños de 0 a 10 años de edad, siendo mayor la colonización en niños con infección respiratoria aguda (IRA) de 1 a 47 meses (60% a 70%) en contraste con niños sin IRA.¹³⁻¹⁶

En México no existen estudios sobre la frecuencia de colonización por *M. catarrhalis* en población abierta como causante de IRA o en infecciones de pacientes con inmunocompromiso. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de colonización nasofaríngea por *M. catarrhalis* en una muestra representativa de niños menores de seis años del Distrito Federal.

Material y métodos

Se realizó una encuesta transversal descriptiva, de enero a diciembre de 1998, que incluye a todos los niños de entre los dos meses y cinco años 11 meses de edad de las 16 delegaciones políticas del Distrito Federal. Los niños (604) fueron seleccionados de acuerdo con el marco muestral maestro del Distrito Federal, que está constituido por viviendas seleccionadas que representan a todas las existentes en el Distrito Federal. La división es sistematizada en unidades de estudio llamadas áreas geoestadísticas básicas (AGEB), las cuales toman como punto de referencia la división político-administrativa existente. Las viviendas elegidas por dicho marco muestral están delimitadas por rasgos topográficos, económicos y sociales y dadas las características del mismo, la selección de la muestra se hizo por medio de un muestreo probabilístico polietápico, en el que los residentes de las viviendas seleccionadas constituyeron la última etapa del muestreo.

El tamaño de la muestra se calculó según el método para estudios poblacionales descriptivos aleatorizados descrito por Kish y Leslie,¹⁷ considerando para el evento estudiado una prevalencia de 15% y un error estándar de 10%. Ya que no existen datos nacionales sobre la prevalencia se tomó el valor más bajo notificado en la literatura,^{3,16} con la finalidad de incluir el mayor número de individuos. Como N se tomó la población total de niños de 0 a 5 años de todas las delegaciones políticas del Distrito Federal (1 003 314), con lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 564 niños. Se requirieron un total de 1 304 viviendas a visitar.

Se visitaron las viviendas y, previo consentimiento de los padres o tutores, se tomaron muestras de exudado faríngeo a todos los niños con hisopo estéril, el cual fue transportado en medio de Stuart hasta la llegada al laboratorio clínico del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las muestras fueron procesadas en un tiempo no mayor a tres horas posterior a la toma, se inocularon en medios de gelosa

sangre de carnero al 5% y gelosa chocolate suplementadas con factores V y X, se incubaron en atmósfera de CO₂ (5%-10%) a 35°C, por 18 a 24 horas.

La identificación de *M. catarrhalis* se realizó de acuerdo con las normas microbiológicas internacionalmente descritas,³ las cepas identificadas como *M. catarrhalis* se conservaron en infusión cerebrocorazón BHI (por sus siglas en inglés) y glicerol al 18%. Se hicieron pruebas de sensibilidad antimicrobiana por el método de dilución seriada en agar, utilizando el medio de Müeller-Hinton adicionado de 5% de sangre de carnero. Cada antibiótico se probó a diluciones dobles y seriadas de 0.5mg/l hasta 128 mg/l. Se utilizaron cepas control de ATCC (American Type Culture Collection, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* 29212, *Escherichia coli* 25922), la concentración del inóculo fue estandarizada a 5 x 10⁴ UFC/ml.¹⁸ Los antibióticos incluidos fueron: ampicilina, penicilina, amoxicilina, cefotaxima, imipenem, meropenem, vancomicina, eritromicina y cloranfenicol, los cuales fueron proporcionados en forma de sal pura por la industria farmacéutica. La detección de cepas productoras de beta-lactamasa se realizó por el método iodométrico.¹⁹

Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias simples, cálculo de razón de momios, intervalos de confianza al 95% y ji cuadrada de Mantel-Haenzel. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de *p* menor que 0.05.

Resultados

De enero a diciembre de 1998 se visitaron 1 315 viviendas en las 16 delegaciones políticas del Distrito Federal, se incluyeron 604 niños de dos meses a cinco años de edad; se excluyeron 37 niños por negativa del familiar para la toma del exudado faríngeo, aquéllos se distribuyeron de manera homogénea en todas las delegaciones. El 35% de los encuestados fueron menores de dos años de edad, en tanto que 52% fueron de sexo femenino; 91% eran eutróficos y 56% asistían a guardería. Un 35% tenía un proceso infeccioso en tracto respiratorio alto al momento de la toma de la muestra, de éstos solamente 125/567 (22%) refirió el antecedente de haber tomado antibióticos dentro de los 15 días previos a la toma de la muestra. Los antibióticos empleados fueron: 45%, penicilina, ampicilina o amoxicilina; 21%, macrólidos; 15%, cefalosporinas orales; 6%, trimetoprim-sulfametoxazol, y 13%, otros.

Se encontró una frecuencia de colonización de 22.9% para un total de 130 cepas de *M. catarrhalis*, de las cuales 98 (75.4%) fueron productoras de beta-lactamasas.

Los grupos con mayor colonización fueron los menores de tres años (78.3%, cuadro I), y los que no habían recibido antimicrobianos hasta 15 días previos a la toma de la muestra (28% vs 4.6% *p*<0.01). El grupo de edad con menor porcentaje de colonización fue el de 49 a 60 meses. De los 125 niños que habían recibido antimicrobianos previamente, solamente seis tuvieron cultivo positivo para *M. catarrhalis* y todos positivos para beta-lactamasas. La mayoría de las cepas 87/92 productoras de beta-lactamasas fueron recuperadas de pacientes que no tenían el antecedente de haber recibido tratamiento antimicrobiano.

No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos de niños que acudían a guardería, los que tenían antecedente de padecimiento respiratorio agudo en el mes anterior a la toma de la muestra y los que cursaban con un proceso de IRA en el momento de la toma de la muestra (cuadro II).

Los porcentajes de resistencia a beta-lactámicos fueron elevados: 80% para penicilina, 70% para am-

Cuadro I
PORCENTAJE DE COLONIZACIÓN POR *MORAXELLA CATARRHALIS* POR GRUPO DE EDAD. MÉXICO, D.F., 1998

Grupo de edad (meses)	% de niños colonizados
1-12	27.7
13-24	22.1
25-36	28.5
37-48	21.1
49-60	14.6

Cuadro II
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA COLONIZACIÓN POR *M. CATARRHALIS*. MÉXICO, D.F., 1998

Característica	Razón de momios IC 95%	Valor de <i>p</i> *
Edad < 36 meses	1.65 (1.09 - 2.40)	0.012
Sin tratamiento antimicrobiano previo	17.76 (7.38 - 45.59)	<0.001
Antecedente de infección respiratoria		
aguda en el último mes	1.2 (0.6 - 1.9)	0.6
Infección respiratoria aguda actual	1.4 (0.4 - 2.6)	0.09
Asistencia a guardería	1.3 (0.8 - 2.9)	0.07

*p**= χ^2 de Mantel-Haenzel

picilina y amoxicilina. No se encontró resistencia a cefotaxima, imipenem, meropenem, cloranfenicol y eritromicina (cuadro III).

Discusión

M. catarrhalis se ha identificado principalmente asociado a tres condiciones clínicas: otitis media en niños, así como neumonía y bronquitis en adultos con enfermedad pulmonar crónica y sinusitis.^{4,5,7,8}

La colonización durante la infancia es un fenómeno frecuente, sobre todo en menores de dos años.¹³ La prevalencia de colonización que se encontró en los niños del Distrito Federal fue similar a los porcentajes notificados en niños de otros países de Europa y Asia y en Estados Unidos de América,^{8,14,15} existiendo un predominio en los menores de tres años.

Se ha sugerido que la colonización por *M. catarrhalis* es mayor en individuos que cursan con un proceso respiratorio agudo, en particular otitis media,¹⁵ sin embargo, en la población de este estudio la diferencia no fue estadísticamente significativa. La frecuencia de colonización fue notablemente mayor en pacientes que no tenían antecedente de haber recibido recientemente tratamiento con antimicrobianos.

Las cepas de *M. catarrhalis* en general son productoras de diversas beta-lactamasas^{20,21} habiéndose encontrado en un estudio multicéntrico efectuado en Europa una frecuencia entre 40% y 98%.²² Se han descrito tres tipos de beta-lactamasas en cepas de *M. catarrhalis*: BRO-1, que se encuentra en el 90% de las cepas productoras de beta-lactamasas, BRO-2 y BRO-3, en el 10% restante.²³ Las tres son de amplio espectro, hidro-

lizan penicilina, ampicilina, meticilina y cefaclor. De las cepas incluidas en este estudio, 75% fueron productoras de beta-lactamasas, lo que explica el elevado porcentaje de resistencia a beta-lactámicos. Si bien se ha mencionado que este mecanismo de resistencia puede ser inducible, en este estudio no se encontró que hubiera asociación con el antecedente de haber recibido tratamiento antimicrobiano previo, lo cual apoya las observaciones de la mayoría de los autores.^{20-22,24} Llama la atención que las concentraciones mínimas inhibitorias que se requirieron se pueden considerar bajas en comparación con otras publicaciones. Esto se puede deber a que el tipo de beta-lactamasa predominante fue BRO-2, la cual se ha asociado a menores concentraciones inhibitorias ya que se produce en pequeñas cantidades y la afinidad por el sustrato es menor.²⁴

Considerando el porcentaje de colonización del tracto respiratorio por *M. catarrhalis*, similar al reportado con *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, es probable que, al igual que en otros países, las infecciones respiratorias por este germen se presenten con igual frecuencia que para otros patógenos respiratorios. La participación de *M. catarrhalis* se debe sospechar quizá cuando exista falla terapéutica al tratamiento con beta-lactámicos.


Con la información obtenida se requiere investigar la participación de *M. catarrhalis* como causante de infecciones respiratorias agudas y crónicas. De manera paralela, será necesario comparar si la sensibilidad obtenida de las cepas de los portadores es similar a las aisladas de casos de procesos patológicos.

Agradecimientos

Agradecemos a la industria farmacéutica (específicamente a los laboratorios Bristol, Astra-Zeneca, Merck, Sharp & Dohme de México y Sanfer) por haber proporcionado algunas de las sales puras utilizadas para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

Cuadro III
PORCENTAJE ACUMULADO DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA Y DE RESISTENCIA DE 130 CEPAS DE *M. CATARRHALIS*. MÉXICO, D.F., 1998

Antibiótico		Concentración mínima inhibitoria							% resistencia	
		<0.25	0.5	1	2	4	8	16		32
Ampicilina	33.1	60	90.0	95.4	97.7	97.7	97.7	97.7	100	70
Penicilina	20.0	40.0	76.1	99.2	99.2	99.2	99.2	100		80
Amoxicilina	43.8	59.2	87.7	97.7	97.7	100				70
Cefotaxima	100									0
Imipenem	100									0
Meropenem	100									0
Cloranfenicol	1.5	53.1	93.8	100						0
Eritromicina	100									0

Valor de corte 

Referencias

- Dunn RA, Gordon MH. Clinical and bacteriological aspects of an epidemic simulating influenza. Br Med J 1905;ii:421-427.
- Gordon JE. The gram-negative cocci in "colds" and influenza. J Infect Dis 1921;29:462-494.
- Knapp JS, Koumans EH. *Neisseria* and *Branhamella*. En: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. 7a. edición. Washington, D.C.: American Society for Microbiology Press, 1999:586-603.
- Marchant CD. Spectrum of disease due to *Branhamella catarrhalis* in children with particular reference to acute otitis media. Am J Med 1990;88(5A suppl):15-19.

5. Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media. I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:178-188.
6. Garenne M, Ronsmaus C, Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. *World Health Stat Q* 1992;45:180-191.
7. Wright PW, Wallace RJ, Shepherd JR. A descriptive study of 42 cases of *Branhamella catarrhalis* pneumonia. *Am J Med* 1990; 88 suppl (5A): 2-8.
8. Sarubbi FA, Myers JV, Williams JJ, Shell CG. Respiratory infections caused by *Branhamella catarrhalis*. *Am J Med* 1990; 88(5A): 9S-14S.
9. Weiss A, Brinsen JH, Nazar-Stewart V. Acute conjunctivitis in childhood. *J Pediatr* 1993;122:13-14.
10. Shurin PA, Marchant CD, Kim CH, Hare GF, Johnson CE, Tutihasi MA *et al*. Emergence of beta-lactamase producing strains of *Branhamella catarrhalis* as important agents in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2:34-41.
11. Van Hare GF, Shurin PA, Marchant CD, Cartelli NA, Johnson CE, Fulton D *et al*. Acute otitis media caused by *Branhamella catarrhalis*: Biology and therapy. *Rev Infect Dis* 1987;9:16-27.
12. Bannatyne RM, Kolodej V. *Branhamella catarrhalis* bacteremia and immunosuppression-part of a larger problem? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1985;3:65-67.
13. Ejlersten T, Thisted E, Ebbesen F, Olesen B, Renneberg J. *Branhamella catarrhalis* in children and adults. A study of prevalence, time of colonisation and association with upper and lower respiratory tract infections. *J Infect* 1994;29:23-31.
14. Carr B, Walsh JB, Coakley D, Scott T, Muhihill E, Keane C. Effect of age on adherence of *Branhamella catarrhalis* to oropharyngeal cells and seasonal incidence of lower respiratory tract infection. *Tohoku J Exp Med* 1987;153:111-121.
15. Faden H, Karabuchi Y, Hong JJ. Epidemiology of *Moraxella catarrhalis* in children during the first 2 years of life: relationship to otitis media. *J Infect Dis* 1994;169:1312-1317.
16. Faden H, Brodsky L, Waz MJ, Stanievich J, Bernstein JA, Ogra PL. Nasopharyngeal flora in the first three years of life in normal and otitis-prone children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:612-615.
17. Wanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. A practical manual. Ginebra: World Health Organization, 1991.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standard M100-SA (MT-A2) . Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Fourth informational supplement. Villanova (Pa): National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992.
19. Roseblatt JE, Newman AM. A rapid slide test for penicillinase. *Am J Clin Pathol* 1978;69:651-654.
20. Wallace RJ, Nash DR, Steingrube VA. Antibiotic susceptibilities and drug resistance in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. *Am J Med* 1990;88 suppl 5A:46-50.
21. Fung ChP, Yeo SF, Livermore DM. Susceptibility of *Moraxella catarrhalis* isolates to β -Lactam antibiotics in relation to β -Lactamase pattern. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:215-222.
22. Richard MP, Aguado AG, Mattina R, Marre R, SPAR Study Group. Sensitivity to sparfloxacin and other antibiotics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains isolated from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections: A European multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: 207-214.
23. Christensen JJ, Keiding J, Shumacher H, Bruun B. Recognition of a new *Branhamella catarrhalis* beta-lactamase- BRO-3. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:774-775.
24. Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Hogan T, Holler Jr HP, Rauch A. Prevalence of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1994 and 1995: results of a 30-center National surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2884-2886.