

***Streptococcus pneumoniae* resistentes a Penicilina en Lima – Perú.**

Streptococcus pneumoniae resisting to penicilin in Lima Peru.

Fukuda Sharizawa Juan ^{1,4,7}, Echevarria Zarate Juan ^{2,5,7}, Llanos Zavalaga Fernando ⁷, Yi Chu Augusto ^{3,6,7}, Palomino Sara ⁸, Gotuzzo Herencia Eduardo ^{2,5,7}, Carrillo Parodi Carlos ^{6,7}.

¹Departamento de Pediatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

²Departamento de Enfermedades Transmisibles y Dermatológicas de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru.

³Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴Departamento de Pediatría de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁵Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁶Departamento de Microbiología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁷Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁸Departamento de Microbiología Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Peru.

.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (SPRP).

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, multicéntrico, entre Noviembre de 1993 y Noviembre de 1994. Cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural (LP), material de timpanocentesis y esputo fueron coleccionados de los laboratorios de microbiología de cuatro hospitales de Lima. Las pruebas de concentración inhibitoria mínima (CIM), fueron realizados usando métodos de dilución en agar, en el laboratorio del Instituto de Medicina Tropical. Se aislaron 61 cepas. **Resultados:** Solo 2 (3.3%) fueron resistentes a penicilina (SPRP),

con CIM > 0.12 µg/mL. Las otras 59(96.7%) fueron susceptibles a penicilina (CIM: 0.006 – 1.00 µg/mL), no se encontraron cepas con alto nivel de resistencia a penicilina (CIM ≥ 2.0 µg/mL). Ambas cepas fueron susceptibles a cefotaxime (CIM = 0.251µg/mL), a trimethoprim/sulfametoxazole (CIM = 8 µg/mL, 16 µg/mL) y a cloramfenicol (CIM =1.0 µg/mL), pero fueron resistentes a ampicilina (CIM = 0.5 µg/mL, 1 µg/mL). Cuatro (6.6%) cepas de *Streptococcus pneumoniae* fueron resistentes a ampicilina, (CIM: 0.06 – 4.00 µg/mL). Solo 1 (1.7%) fue resistente a trimethoprim/sulfamethoxazole, (CIM: 1.0 – 32.0 µg/mL). Todas las 61 cepas fueron susceptibles a cefotaxime (CIM: 0.007 - 0.251 µg/mL). (*Rev Med Hered 1996; 7: 11-16*).

PALABRAS CLAVE: Resistencia antibiótica, *Streptococcus pneumoniae*, concentración inhibitoria mínima,CIM.

SUMMARY

Objective: To evaluate the prevalence of resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains to penicillin. **Material y methods:** A multicentric transversal survey was performance between November 1993 to November 1994, in four hospitals of Lima-Perú. Samples of sputum, blood, CSF, and other fluids were collected from the microbiology laboratories of those centers. Susceptibility tests of the strains were performed by conventional methods in the laboratory of the Instituto de Medicina Tropical, 61 strains were included. **Results:** Only 2 (3.3%) of the strains isolated were resistant (minimal inhibitory concentration, MIC>0.12 µg/mL). No high level resistant strains (MIC >2.0 µg/mL) were found in these samples. The other 59 (97.8%) strains were susceptible to penicillin (MIC range: 0.006-1.0 µg/mL). Both penicillin-resistant strains were susceptible to cefotaxime (MIC = 0.251 µg/mL), trimethoprim/sulfamethoxazole (MIC = 8 µg/mL, 16 µg/mL), chloramphenicol (MIC = 1.0 µg/mL); Both strains were resistant to ampicillin, (MIC = 0.5 µg/mL, 1µg/mL). Four (6.6%) strains were resistant to ampicillin, (MIC: 0.06 – 4.0 µg/mL). One strain was (1.7%) resistant to Chloramphenicol, (MIC: 1.0 – 32.0 µg/mL). Only 1 (1.7%) was resistant to Trimethoprim/Sulfamethoxazole, (MIC: 1.00 – 32 µg/mL). All the strains were susceptible to Cefotaxime (MIC range: 0.007-0.251 µg/mL). (*Rev Med Hered 1996; 7: 11-16*).

KEY WORDS: Penicillin – resistant, *Streptococcus pneumoniae*, minimal inhibitory concentration,MIC.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas han aparecido cepas de *Streptococcus pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina y otros antibióticos, lo cual hace la terapia empírica contra este germen menos segura (1,2). La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* se puede medir de diferentes formas, la que ha sido más usada es la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de penicilina, es

decir, la concentración más baja de penicilina que inhibe el crecimiento in – vitro del organismo.

Se clasifica el grado de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* en cepas con resistencia intermedia a la penicilina (CIM entre 0.12 y 1.2 µg/mL) y cepas con alto nivel de resistencia a penicilina (CIM > 2.0 µg/mL), lo cual tiene una tremenda importancia desde el punto de vista clínico, epidemiológico, y de respuesta terapéutica (3).

La aparición de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a Penicilina (SPRP) fue descrita por primera vez en 1965, y desde entonces existe una serie de publicaciones que describen como el SPRP se ha diseminado alrededor del mundo. La tasas mas altas de prevalencia han sido reportadas en España (40 – 53%), Nueva Guinea (33%) y países de Africa del Sur (28 – 62%), (2,4,5,6).

Las cifras de resistencia descritas en América, comparadas con otros continentes, son menores; sin embargo, se está observando un rápido incremento de las cifras en los últimos años. Se reporta, por ejemplo, para Estados Unidos (8%), Brasil (17%), Chile (22%) (4,7). En Perú, deberíamos esperar cifras similares a Brasil y Chile. En nuestro medio, los trabajos previos son escasos y difieren metodológicamente, por lo que sus resultados no pueden dar certeza de la magnitud e este problema. Se describen cepas con resistencia múltiple (resistentes a penicilina y a otros antibióticos), en países con frecuencia elevada de cepas con alto nivel de resistencia a penicilina; este hecho dificulta la elección de un tratamiento alternativo, principalmente para las formas severas de enfermedad, como meningoencefalitis (1,3).

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de resistencia a penicilina y a otros antibióticos, del *Streptococcus pneumoniae* en una muestra obtenida de 4 centros hospitalarios a Lima, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, de corte transversal entre noviembre de 1993 y noviembre de 1994. Se incluyeron cepas de *Streptococcus pneumoniae* referidas del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati y del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Se incluyeron en el estudio cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de muestras de esputo, timpanocentesis, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquido pleural (LP), referidas a los servicios de microbiología, de pacientes con sospecha de enfermedad neumocócica, atendidos en los servicios de emergencia y hospitalización de dichos hospitales.

Las muestras se procesaron de acuerdo a las técnicas convencionales de aislamiento de cada institución. Un subcultivo de aislamiento fue remitido al laboratorio de Microbiología del Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt" donde fueron sometidas al test de resistencia a oxacilina y posteriormente se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima de acuerdo a técnicas convencionales (8).

Se determinó los CIMs para los siguientes antibióticos: penicilina, cefotaxime, ampicilina, cloramfenicol y trimethoprim/sulfamethoxazole. Cepas de *Staphylococcus aerus* ATCC 29213 y *Streptococcus faecalis* ATCC 29212 fueron empleadas como patrón de referencia para el control en la determinación de CIMs. En la tabla N°1 se mencionan los valores de CIMs usadas como referencias para determinar la susceptibilidad de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a los diferentes antimicrobianos.

Tabla N°1. Valores de CIMs ($\mu\text{g/ml}$), usados como referencia para la determinación de susceptibilidad.

	Susceptible	Intermedio	Resistente
PENICILINA	0.06	0.12 - 1.2	2.0
CEFOTAXIME	0.25	0.5 - 1.0	2.0
AMPICILINA	0.12	0.25 - 2.0	4.0
CLORAMFENICOL	< 4.0	8.0	16.0
TRIMETOPRIM/SULFA	2.3		> 19.0

RESULTADOS

Sesenta y una cepas de *Streptococcus pneumoniae* fueron recuperadas de las 128 remitidas. Las medianas y los rangos de CIMs ($\mu\text{g/ml}$) se muestran en la tabla N°2.

Tabla N°2. Susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* en Lima, Perú. Rangos de CIMs y medianas, en $\mu\text{g/ml}$.

	Rango	Mediana
PENICILINA	0.0006 - 1.0	0.015
CEFOTAXIME	0.0007 - 0.25	0.015
AMPICILINA	0.06 - 4.0	0.06
CLORAMFENICOL	1.0 - 32.0	1.0
TRIMETOPRIM/SULFA	1.0 - 16.0	8.0

Sólo dos de las cepas aisladas (3.3%) fueron resistentes a penicilina (Tabla N°3); la resistencia fue intermedia (CIM = 1 µg/mL), no se detectaron cepas con alto nivel de resistencia a penicilina. Las 2 cepas eran resistentes también a ampicilina (CIM = 0.5 y 1 µg/mL, respectivamente). Ambas fueron susceptibles a cloranfenicol (CIM = 1 µg/mL), trimethoprin/sulfamethoxazole (CIM = 8 – 16 µg/mL) y a cefotaxime (CIM = 0.5 µg/mL).

Tabla N°3. Susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* en Lima, Perú.
Frecuencia de cepas resistentes por agentes antimicrobianos.
Total de cepas = 61

	Susceptible	Intermedio	Resistente
PENICILINA	59 (96.7%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)
CEFOTAXIME	61 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AMPICILINA	53 (93.0%)	3 (5.3%)	1 (1.7%)
CLORAMFENICOL	55 (98.2%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)
TRIMETOPRIM/SULFA	53 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Cuatro (7%) cepas de *Streptococcus pneumoniae* fueron resistentes a ampicilina, 2 con resistencia intermedia (CIM = 0.5 µg/mL) y 2 con franca resistencia (CIM = 1 y 4 µg/mL). La única cepa (1.8%) resistencia a cloranfenicol (CIM = 32 µg/mL) también fue resistente a ampicilina (CIM = 4 µg/mL). Una cepa (1.8%), fue resistente a trimethoprim/sulfamethoxazole (CIM = 32 µg/mL). Para el caso de cefotaxime las 61 cepas de *Streptococcus pneumoniae* fueron sensibles con CIMs en orden de 0.007 a 0.25 µg/mL.

Cincuentiseis cepas (91.9%) fueron susceptibles para todos los antibióticos evaluados. Dos cepas fueron resistentes a un solo antibiótico, en un caso a ampicilina y en el otro cloramfenicol y dos cepas fueron resistentes a penicilina y ampicilina, que pertenecen a la misma familia de antibióticos. Sólo una de las cepas (1.8%) fue resistente a dos familias diferentes de antibióticos (ampicilina y cloranfenicol).

DISCUSIÓN

Streptococcus pneumoniae es agente etiológico importante de infecciones comunes que afectan a todas a las edades, en particular a los extremos de la vida (9,10). En el Perú, en el caso específico de los niños, es el germen que se aísla con más frecuencia en neumonías y/o empiemas, y en meningocencefalitis bacteriana aguda (11,12). La letalidad y morbilidad de las diferentes formas de enfermedad, no han variado en las últimas décadas, sin embargo, luego de la aparición de cepas de SPRP, surge la necesidad de replantear si penicilina es aún la terapia de elección

empírica ante la sospecha de infección por este agente, sobretodo en áreas donde una gran proporción de cepas es altamente resistente a este antibiótico.

El desarrollo de cepas resistentes a penicilina es un proceso gradual en el que intervienen: 1) sucesivas mutaciones genéticas de la bacteria, y 2) presión selectiva, la cual se genera por el uso indiscriminado de antibióticos (5,13,14).

Las cepas de SPRP están modificando no sólo su patrón de susceptibilidad hacia penicilina, si no hacia otros antibióticos. Publicaciones describen cepas multiresistentes a los de antibióticos usualmente empleados (2,5,13). El comportamiento clínico de la enfermedad por las cepas SPRP es variado y la agresividad es similar a la de cepas sensibles a penicilina. La respuesta al tratamiento con penicilina a dosis convencionales es incierta, algunas publicaciones en la literatura mencionan que neumonías agudas por cepas con CIMs elevados para penicilina suelen responder al tratamiento, ya que las concentraciones alcanzadas por el antibiótico en los tejidos, es superior a los valores de CIMs requeridos (15,16,17). Sin embargo, en cuadros de meningococcal meningitis aguda se ha descrito un riesgo de falla mayor, por lo que en esta circunstancia se recomienda iniciar terapia con una cefalosporina de 3ra generación (13,18,19). La terapia actual de *Streptococcus pneumoniae* depende del patrón de resistencia local a antibióticos, y del sitio de localización de la infección (3).

En este estudio multicéntrico, de corte transversal encontramos 2 cepas de SPRP cuya resistencia a penicilina es intermedia, no encontramos cepas con alto nivel de resistencia a penicilina. En las áreas donde se describen cepas con patrón de resistencia a múltiples antibióticos, existe una elevada prevalencia de cepas con nivel de resistencia alta a penicilina (5,13).

El alto nivel de resistencia a penicilina no es mediado por la acción de beta-lactamasas, sino por modificación de la Proteína de Unión de Penicilina (PBP), debido aparentemente a transmisión de material genético a partir de otras bacterias (20). Las cepas SPRP usualmente son resistentes a ampicilina y a otras penicilinas de espectro ampliado. Nuestros resultados muestran 4 cepas resistentes a Ampicilina, dentro de las cuales están incluidas las 2 cepas de SPRP.

Cepas de SPRP de Estados Unidos y España se han reportado como resistentes a cefalosporinas de espectro ampliado. Incluso se han reportado casos de falla terapéutica en el caso de cefuroxime en el tratamiento de meningococcal meningitis por *Streptococcus pneumoniae* (6,7,13,21,22). Nuestro estudio no muestra cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefotaxime y es de esperar que no sean resistentes a otras cefalosporinas de espectro ampliado. La aparición de cepas SPRP resistentes a cefalosporinas de espectro ampliado ha sido de manera gradual, desde la década de 80 en donde no existían hasta los recientes años en los que se reportan hasta 13% de resistencia (13,21).

Resistencia a trimethoprim/sulfamethoxazole ha sido reportada en cepas de *Streptococcus pneumoniae*, y en el caso de cepas SPRP la frecuencia de resistencia a trimethoprim/sulfamethoxazole está entre 6 y 48% (5,6,7,23). Solo encontramos un cepa (1.7%) resistente a trimethoprim/sulfamethoxazole en nuestra serie. Este antibiótico es el tratamiento de elección para manejo ambulatorio de niños con infección respiratoria alta (IRA), dentro del programa del Ministerio de Salud del Perú. Este hallazgo no implica un cambio de alternativa

terapéutica, al contrario refuerza su utilización dentro del Programa. Sin embargo, debemos mantener una vigilancia estrecha sobre los niveles de resistencia. La definición de resistencia a trimethoprim/sulfamethoxazole está en revisión, se han propuesto nuevos valores similares a los patrones de resistencia de *Haemophilus influenza* (24).

Se reporta resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a cloramfenicol entre 4 y 45% en diferentes estudios (5,6,7,25); solo una cepa (1.8%) fue resistente en el presente estudio. En países en vías de desarrollo se sigue utilizando la asociación de cloramfenicol con penicilina para el tratamiento empírico de meningococcal meningitis del lactante, debido al bajo costo de esta asociación comparado con las cefalosporinas de 3ra generación.

En nuestro medio se han realizados escasos estudios buscando la presencia de SPRP. Villa (26), en 1991, en cultivos de muestras obtenidas de niños con infección respiratoria aguda, detectó que 11/19 (58%) cepas de *Streptococcus pneumoniae* eran resistentes a penicilina. Estas cifras inusualmente altas, no concuerdan con el porcentaje de SPRP del presente estudio, la diferencia podría ser explicada por que los valores para la categorización de la resistencia han variado en la literatura durante los últimos años con la finalidad de tener criterios estandarizados, o porque las cepas fueron aisladas por hisopado nasofaríngeo, lo cual se ha relacionado con una mayor frecuencia de hallazgo de cepas resistentes (27). Estos hechos no permiten comparar los resultados de ambos estudios.

Los resultados preliminares de la presente serie fueron presentados por Echevarria y col (28) en 1994. En población pediátrica del Instituto Nacional del Niño, Janof y col (29) encontraron una cepa (3%) de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia, de 38 cepas aisladas por hisopado nasofaríngeo (21 cepas) o cultivos de colecciones en cavidades estériles (17 cepas).

Es muy importante el conocer y vigilar de cerca la frecuencia y comportamiento de las cepas de SPRP por los siguientes hechos: 1.- En el mundo se está incrementando la frecuencia y grado de resistencia en población adulta y pediátrica, en áreas que deben ser reconocidas y vigiladas, como guarderías, asilos de ancianos, y otros grupos de pacientes institucionalizados, (2,5,12,20). 2.- La respuesta terapéutica de las cepas con alto nivel de resistencia, a altas dosis de penicilina, no es predecible en este momento, y en áreas donde existe alta prevalencia de cepas multiresistentes o con alto nivel de resistencia a penicilina, debe iniciarse la terapia empírica de las formas severas de la enfermedad, con antibióticos como cefalosporinas de 3ra generación (2,3,14). 3.- Los nuevos antibióticos son una alternativa interesante que permitiría una mejor cobertura del paciente afectado por estas cepas de SPRP, sin embargo el uso de los mismos, debe ser racional y basado en estudios analíticos, para disminuir el riesgo de emergencia de cepas multiresistentes, (3,12,14,18). 4.-Las recomendaciones para el manejo de IRA neumónica dentro de nuestro programa nacional, debe hacerse en base al conocimiento de los patrones de susceptibilidad local del *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos actualmente recomendados como trimethoprim/sulfamethoxazole, cloramfenicol y ampicilina. (2,3,5,6,7,12,16,18,20).

Por lo tanto, la presencia de SPRP en nuestro medio hace necesario reconsiderar el tratamiento empírico de enfermedad neumocócica, especialmente en pacientes con meningococcal meningitis por *Streptococcus pneumoniae*; y hace necesario la implementación de una red de vigilancia para SPRP.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran una baja frecuencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, no encontrándose cepas de alto nivel de resistencia, por lo que este antibiótico es aun de primera elección. La resistencia a otras familias de antibióticos es baja. Cefalosporinas de tercera generación pueden ser una alternativa de terapéutica interesante para las formas severas de enfermedad, en caso aparezcan cepas con alto nivel de resistencia, ya que todas las cepas del presente estudio fueron susceptibles a cefotaxime. No se encontró cepas SPRP multiresistente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ward J, Koornhof HJ. Antibiotic resistant pneumococci. En: Remington J, Swaffz M. Current clinical topics in infectious diseases. New York: McGraw Hill; 1980: 265, 287.
2. Oppenheim B, Koornhof HJ, Austrian R. Antibiotic – resistant pneumococcal diseases in children at Barawanath Hospital, Johannesburg. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 520-524.
3. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug resistant. *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 119-127.
4. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 77-83.
5. Linares J, Pallares R, Alonso J, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
6. Moure R, Linares P, Doval L, et al. Bacteremia due to penicillin resistant *S. pneumoniae*. abstr PCS22. En: International Society for Infectious Diseases. Libro de resúmenes del 6th Internacional congress for infectious diseases; Prague-Czech Republic: International Society for Infectious Diseases; 1994.
7. Butler JC, Breiman RF, Facklam RR. Emergence of drug - resistant pneumococci in the United States, abstr 33. En: American Society of Microbiology. Libro de resúmenes de The 33rd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. New Orleans USA: American Society of Microbiology; 1993.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standars. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. 2nd. edition. Proposed standard M7-A3. Villanova, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standars;1993.
9. Teele DW. Pneumococcal Infections. En: Feeigin R, Cherry J. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1987:1243-1249.
10. Musher DM. *Streptococcus Pneumoniae*. En: Mandel GL, Bennett JF, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone Inc. 1985.p. 1811-1825.

11. Santa Cruz JJ. Empiema pleural en niños. Estudio retrospectivo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima de 1982 a 1986. Tesis de Bachiller. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1987. 64pp.
12. Estrada CA. Factores pronósticos en meningitis bacteriana aguda en niños. Tesis de Bachiller. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1987. 60pp.
13. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Eng J Med 1994; 331: 377-382.
14. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the scientific discovery. Clin Infect Dis 1993; 17: 913-24.
15. Pallares R, Gudiol F, Liñares J, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin resistant pneumococci. N Eng J Med 1987; 317: 18-22.
16. Sanchez C, Armengol R, Lite J, Mir I, Garau J. Penicillin resistant pneumococci and community acquired pneumonia. Lancet 1992; 339: 988.
17. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona. N Engl J Med 1995; 333: 474-80.
18. Viladrich PF, Gudiol F, Linares J, Rufi G, Ariza J, Pallares R. Characteristics and antibiotics therapy of adults meningitis due to Penicillin resistant pneumococci. Am J Med 1988; 84: 839-46.
19. Paris MM, Ramilo O, Mc Cracken GH Jr. Management of meningitis caused by Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2171-2175.
20. Tomasz A. The pneumococcus at the gates. N Engl J Med 1995; 333: 514-5.
21. John CC. Treatment failure with use of third-generation cephalosporin for penicillin – resistant pneumococcal meningitis: case report and review. Clin Infect Dis 1994; 18: 188-193.
22. Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 871-873.
23. Schwartz R, Khan W, Akram S. Penicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant pneumococci isolated from blood cultures of three infants in metropolitan Washington, DC: a harbinger of serious future problems?. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 782-3.
24. Jorgensen H, Swenson J, Tenover F, Ferraro MJ, Hindler J, Murray P. Development of interpretative criteria and quality control limits for broth microdilution and disk diffusion antimicrobial testing of *Streptococcus pneumoniae*, abstr. 262. En: American Society for Microbiology. Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans: American Society for Microbiology; 1993.

25. Friedland IR, Klugman KP. Recurrent penicillin – resistant pneumococcal meningitis after chloramphenicol therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 705-7.
26. Villa E. Serotipificación de *Streptococcus pneumoniae* en niños. Tesis de Bachiller. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1991. 56 pp.
27. Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA. Nasopharyngeal carriage of antibiotic – resistant pneumococci by children in group day care. *J Infect Dis* 1988; 157: 256-63.
28. Echevarría J, Fukuda J, Llanos F, et al. Penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains of Lima-Perú, abstr 79. En: International Society for Infectious Diseases. Libro de resúmenes del 6th International Congress for Infectious Diseases. Prague-Czech Republic: International Society for Infectious Diseases;1994.
29. Janof EN, Castellares G, Zerpa RL, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* (Spn) in Peruvian childrens 1981 – 1993, Abstr K6. En: American Society of Microbiology. Libro de Resúmenes del 35th Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco – USA: Annual Meeting of the American Society of Microbiology;1995.

Agradecimientos:

Agradecemos al Dr. Rito Zerpa, del Departamento de Microbiología del Instituto Nacional del Niño así como al Tc. Víctor Quispe del Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por su colaboración con el estudio.

Agradecemos el apoyo logístico proporcionado por Hoechst Marion Roussel SA.

Correspondencia:

Juan Fukuda Shirazawa

Av. Honorio Delgado 430.

Lima 31. AP. 4314. Lima 100

Lima - Perú