

Sensibilidad antibiótica de cepas de *Haemophilus spp* aisladas de pacientes pediátricos en un hospital general entre los años 2003 -2006.

Antibiotic sensitivity of *Haemophilus spp* strains isolated from pediatric patients at a general hospital during 2003 to 2006.

Alarco Castro Raúl Rodrigo, Cavero Chávez Vanessa Yohana, Hernández Díaz Herminio Renán¹, Tapia Egoávil Elena Zoraida².

RESUMEN

Objetivo: Determinar la sensibilidad antibiótica de cepas de *Haemophilus spp* aisladas de pacientes pediátricos en un hospital general entre los años 2003 y 2006. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron cultivos positivos de *Haemophilus spp*. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes de los cuales provenían los cultivos. **Resultados:** Se encontraron 37 cultivos positivos para *Haemophilus spp*, entre los cuales se encontró mayor sensibilidad a levofloxacino (100%), ampicilina/sulbactam (92%), carbapenems (95%) y ciprofloxacino (85%). La sensibilidad a los antibióticos más usados contra esta bacteria fue menor: ampicilina (73%), ceftriaxona (77%), cloramfenicol (78%) y azitromicina (62%). Se comparó la resistencia de las cepas que causaron neumonía y meningoencefalitis, encontrándose similar sensibilidad a lo ya presentado. En relación a los factores asociados a resistencia a antibióticos específicos no se encontró diferencias importantes por tratarse de grupos pequeños, pues de los 37 cultivos, sólo se encontraron 18 historias clínicas. **Conclusión:** La resistencia a antibióticos de primera línea (ampicilina y cloramfenicol) es baja. Ampicilina/sulbactam es el antibiótico que presentó menor resistencia. Se necesitan estudios más amplios para determinar factores asociados a resistencia. (*Rev Med Hered* 2008;19:61-67)

PALABRAS CLAVE: Resistencia antibiótica, sensibilidad antibiótica, *Haemophilus spp*.

¹ Profesor Principal, Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Médico Asistente del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Jefe del Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

SUMMARY

Objective: To determine the antibiotic sensitivity of *Haemophilus spp* strains isolated from pediatric patients at a general hospital during 2003 to 2006. **Material and methods:** We conducted a descriptive, retrospective study. We include *Haemophilus spp* positive cultures, as well as the medical charts of the patients which those cultures were isolated from. **Results:** 37 positive cultures were found; the greatest sensitivity was recorded with levofloxacin (100%), ampicillin/sulbactam (92%), carbapenems (95%) and ciprofloxacin (85%). Sensitivity to the most commonly used antibiotics was lower: for ampicillin (73%), for ceftriaxone (77%), for cloramphenicol (78%) and for azithromycin (62%). Comparison of antibiotic resistance between strains which caused pneumonia and meningococcal meningitis was made, and results were similar to those already presented. When looking for associated factors to antibiotic resistance, no significant differences were found because of the small groups (only 18 charts of 37 positive cultures were found). **Conclusions:** The resistance to first-line antibiotics is relatively low. Ampicillin/sulbactam is the antibiotic with less resistance. Bigger studies are needed to determine relevant associated factors. *Rev Med Hered 2008;19:61-67*

KEYWORDS: Antibiotic resistance, antibiotic sensibility, *Haemophilus spp*.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Haemophilus influenzae* es cada vez menor en países desarrollados, desde hace aproximadamente 15 años, cuando se introdujo la vacuna. Sin embargo, en países en vías de desarrollo como el nuestro, continúa siendo un problema, especialmente en niños menores de 5 años (1). En estos países, las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae*, en particular la meningitis bacteriana, son todavía causas importantes de morbimortalidad entre lactantes y preescolares (2).

La información sobre la epidemiología de esta bacteria es escasa en Latinoamérica. Hasta el año 1997, *Haemophilus influenzae* fue responsable del 25-50% de los casos de meningitis aguda bacteriana en los países latinoamericanos, donde la tasa de mortalidad llega hasta 40% (2). En el Perú la mortalidad es 29,6%(3). Un estudio recientemente realizado en Lima mostró que *Haemophilus influenzae* es la bacteria aislada con más frecuencia en niños menores de un año con meningococcal meningitis (4).

Haemophilus influenzae es una bacteria gram negativa, no esporulada. De acuerdo a la presencia o ausencia de cápsula se identifican dos grupos. Las bacterias no capsuladas rara vez causan enfermedad diseminada. Las bacterias capsuladas poseen una cubierta de polisacáridos, la cual determina el serotipo, que puede ser a, b, c, d, e o f. El serotipo b es el más asociado a enfermedad invasiva grave, identificándose en el 90-95% de los casos de infección por *H. Influenzae*(5,6).

Es bien sabido que la infección por *Haemophilus influenzae* se asocia a factores de riesgo, como estar en guarderías, formar parte de familias con varios hijos pequeños, pertenecer a un estrato social bajo, vivir en hacinamiento y desnutrición (7). También se ha encontrado asociación a comorbilidad como anemia falciforme, asplenia, enfermedad de Hodgkin, agammaglobulinemia y deficiencias del sistema de complemento. Por otro lado, la lactancia materna ha sido descrita como factor protector (7).

Las secuelas de la meningitis por *H. influenzae* se presentan en un 15 a 30% de los casos e incluyen: sordera, retardo mental, desórdenes del lenguaje y otros trastornos del desarrollo (8). En países desarrollados la aplicación de la vacuna ha conseguido prácticamente erradicar la enfermedad por *H. influenzae*. En Estados Unidos la incidencia de enfermedad invasiva por esta bacteria disminuyó en un 98% (9).

En nuestro país la vacuna fue incorporada desde 1998, al esquema de vacunación de niños menores de 5 años que pertenecen a áreas con mayor riesgo de infecciones respiratorias agudas. En la actualidad se sabe que el 66% de la población menor de un año recibe la vacuna (6) sin embargo esta enfermedad aún representa un problema de salud importante para este grupo etáreo.

Debido a que el tratamiento para la enfermedad invasiva severa no puede ser retrasado, mientras se espera por el cultivo y antibiograma se instalan tratamientos empíricos, por lo cual es muy importante conocer la sensibilidad antibiótica local de este patógeno.

En 1974 se reportó por primera vez una cepa de *H. influenzae* resistente a ampicilina(10). Investigación posterior demostraría que esta resistencia se debía a la producción de β lactamasas (11). Posteriormente se encontró resistencia a otros antibióticos, esto se ha estudiado en todo el mundo, pero los estudios en Latinoamérica son muy pocos (12).

Uno de los estudios más grandes en el mundo, el TARGET, demostró resistencia a la ampicilina de 28,3%, en Norteamérica, 16,3% en Latinoamérica y 16,2% en Europa. Antibióticos como ceftriaxona y azitromicina no reportaron resistencia hasta el año 2001.(13)

Otros estudios multinacionales como el SENTRY coinciden en mostrar que la resistencia a ampicilina es mayor en Norteamérica (27,9%) que en Latinoamérica (16,3%) o Europa (16,2%) (14).

Un estudio realizado en Italia, en donde aislaron cepas de *Haemophilus influenzae* causantes de enfermedades respiratorias, encontró una prevalencia de 12,5% de cepas productoras de β lactamasas, 19,9% de resistencia a cotrimoxazol y 11,2% de resistencia a claritromicina (15).

Respecto a los países en vías de desarrollo, en Bangladesh se recolectaron 455 cepas de *Haemophilus influenzae* de pacientes con meningitis, entre los años 1993 al 2003, de los cuales el 97% de los casos correspondía a *Haemophilus influenzae* serotipo b. En este estudio se encontró resistencia a ampicilina, cloramfenicol y cotrimoxazol de 32,5%, 21,5% y 49,2% respectivamente (16).

Un estudio realizado en Cuba durante los años 1993 a 1995, en el que se aislaron cepas de *Haemophilus influenzae* de niños con meningitis, arrojó como resultado que el 97% de las cepas correspondían a *Haemophilus influenzae* serotipo b. Se observó una resistencia a ampicilina del 40%, a cloramfenicol del 43,3%, a sulfametoxazol del 36%, a trimetoprim del 37% y a tetraciclina del 31,3%, con una prevalencia de multiresistencia de 30% (17).

En otro estudio, realizado en Brasil entre los años 1996 y 2000, se encontró que el primer mecanismo de resistencia de *Haemophilus influenzae* es la producción de β lactamasa: la prevalencia registrada fue de 10-13% (18).

En el Perú, en un estudio de vigilancia epidemiológica y realizado en pacientes menores de 5 años con neumonía y meningocefalitis se hallaron 20 cultivos positivos para *Haemophilus influenzae* y se encontró una resistencia de 20% a cotrimoxazol, 5% a ampicilina; 10% de resistencia intermedia tanto a ampicilina como a cloramfenicol y ninguna resistencia a ceftriaxona. El 100% de dichos cultivos correspondió al serotipo b (19). Por otro lado, el Instituto Nacional de Salud reporta que en la vigilancia realizada entre los años 2000 a 2005, se encontró una resistencia de 4,5% a ampicilina, 0,7% a cloramfenicol y 18,7% a cotrimoxazol (20).

Debido a que la resistencia antibiótica de *H. influenzae* varía de acuerdo con la localización geográfica, y que en nuestro país no se conoce con exactitud la sensibilidad antimicrobiana de este patógeno, consideramos importante determinar la resistencia antibiótica en nuestro medio, con la finalidad de optimizar la selección antibiótica del tratamiento empírico.

El objetivo del estudio fue determinar la sensibilidad antibiótica de cepas de *Haemophilus spp* aisladas de pacientes pediátricos de un hospital general entre los años 2003 y 2006. Los objetivos secundarios fueron determinar la sensibilidad antibiótica en cepas causantes de meningocefalitis y neumonía y de ser posible, describir los posibles factores asociados a la resistencia antibiótica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los archivos digitales y escritos del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, en busca de cultivos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Cultivo positivo *Haemophilus spp*.
- 2) Cultivo procedente de un paciente menor de 14 años.
- 3) Hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo.
- 4) Cultivo con antibiograma.

Cabe mencionar que no se buscaron cultivos positivos de *Haemophilus influenzae* porque en el laboratorio no se tipifica el *Haemophilus spp*. Tampoco se pudo hacer la recolección de datos desde antes del 2003, porque no se disponían de datos previos a ese año.

El procedimiento para el aislamiento y e identificación de la bacteria fue el siguiente:

- 1) Crecimiento en agar chocolate durante 5 días en microaerofilia (CO₂ al 5%).
- 2) Identificación de cocobacilos Gram negativos pleomórficos.
- 3) Siembra en agar sangre y agar chocolate por 24 a 48 horas en microaerofilia (CO₂ al 5%) y a 37°C con una estría de *Staphylococcus spp.*
- 4) Se observa crecimiento del *Haemophilus spp* alrededor de la estría de *Staphylococcus spp*, formando colonias pequeñas, traslúcidas convexas de 0,5 a 1 mm de diámetro a las 24 horas (21).

Se buscaron las historias clínicas de los pacientes de los cuales procedían los cultivos que se incluyeron al estudio para obtener la información epidemiológica y clínica. Una vez recolectados los datos, se procedió a hacer la estadística descriptiva.

RESULTADOS

Se encontraron 37 cultivos que cumplían con los criterios de inclusión; sólo se encontraron 18 historias clínicas: en 18 de los casos, los cultivos tenían información errónea que no permitió ubicar la historia

y una de las historias se había perdido. De las 18 historias encontradas, 11 tuvieron el diagnóstico final de meningitis, 5 de neumonía y 2 de sepsis.

La sensibilidad a los antibióticos comúnmente usados fue: ampicilina 73% (11/15), cloramfenicol 78% (21/27), ceftriaxona 77% (20/26) y penicilina 67% (2/3) (Tabla N°1).

La mayor resistencia fue para cotrimoxazol 63% (10/16) y azitromicina 38% (5/13), mientras que la mayor sensibilidad correspondió a levofloxacino 100% (11/11) y ampicilina-sulbactam 92% (11/12).

Al observar la sensibilidad de los cultivos de los pacientes con neumonía (5 cultivos), se encontró resistencia a cloramfenicol en 1/3 de cultivos, no se encontró resistencia a ceftriaxona, levofloxacino y ampicilina-sulbactam en 4/4 cultivos; y 1/2 cultivos fueron resistentes a amikacina.

La sensibilidad antibiótica de los cultivos de pacientes con meningococemia (11 en total), mostró resistencia a ampicilina en 3/7 cultivos, a cloramfenicol en 1/10 cultivos, a cotrimoxazol en 3/5 y a ceftriaxona en 1/8. No se encontró resistencia a carbapenem (6), levofloxacino (4/4) y 4 de 5 cultivos fueron sensibles a ampicilina-sulbactam, mientras que 1 de 5 fue de sensibilidad intermedia.

Tabla N°1: sensibilidad antibiótica de *Haemophilus spp*

	Sensibles	Intermedios	Resistentes
Penicilinas			
Ampicilina	11/15 (73%)		4/15 (27%)
Penicilina	2/3 (67%)		1/3 (33%)
Ampicilina/Sulbactam	11/12 (92%)	1/12 (8%)	
Cefalosporinas			
Cefotaxima	9/13 (69%)		4/13 (31%)
Cefepime	14/19 (74%)		5/19 (26%)
Ceftriaxona	20/26 (77%)		6/26 (23%)
Ceftazidima	4/5 (80%)		1/5 (20%)
Carbapenems	18/19 (95%)		1/19 (5%)
Macrólidos			
Azitromicina	8/13 (62%)		5/13 (38%)
Aminoglucósidos			
Amikacina	14/21 (67%)	1/21 (4%)	6/21 (29%)
Gentamicina	9/10 (90%)		1/10 (10%)
Quinolonas			
Ciprofloxacino	24/28 (86%)	2/28 (7%)	2/28 (7%)
Levofloxacino	11/11 (100%)		
Tetraciclinas			
Tetraciclina	7/9 (78%)		2/9 (22%)
Otros			
Cloramfenicol	21/27 (78%)	2/27 (7%)	4/27 (15%)
Cotrimoxazol	5/16 (31%)	1/16 (6%)	10/16 (63%)
Rifampicina	10/17 (59%)		7/17 (41%)

DISCUSIÓN

La bacteria *Haemophilus influenzae* sigue siendo un patógeno de importancia en países en desarrollo como el Perú, donde no hay una cobertura total de vacunación para este germen. La enfermedad por *H. influenzae*, sea esta neumonía o meningitis, puede ser muy severa y constituye una causa importante de hospitalización en niños.

Al evaluar la sensibilidad encontrada en todos los cultivos de *Haemophilus spp* notamos que si bien la resistencia a cotrimoxazol es la más importante, se observa una resistencia mayor al 20% en el caso de ceftriaxona, ampicilina y azitromicina. Estos últimos son los antibióticos más usados en el tratamiento de infecciones por *Haemophilus influenzae*. Al igual que en otros estudios(18), se encontró una resistencia baja a cloramfenicol (15%). También hay que recalcar la baja resistencia a ciprofloxacino y la ausencia de resistencia a levofloxacino y ampicilina/sulbactam.

Otro punto que cabe destacar es que hemos encontrado que la sensibilidad del *Haemophilus spp* a la ampicilina es similar a la del *Haemophilus influenzae* en Norteamérica (27% en este estudio, 27,9% en el SENTRY (14), y 28,3% en el TARGET(13)). Aunque estos estudios internacionales señalaban una resistencia de 16,3% en Latinoamérica, los estudios propios de países latinoamericanos indican tasas que van desde 13,9% hasta 40% de resistencia a ampicilina en Brasil y Cuba, respectivamente(17,18) (Tabla N°2).

Sin embargo, en Perú se ha reportado resistencia a ampicilina entre 4,5 a 5% menores a la encontrada en este estudio (19,20). La resistencia a ceftriaxona se ha

reportado en 0%(19,20) y a cloramfenicol 9,7%(20), menores a las encontradas en nuestro estudio. Llama la atención que nuestros datos sean tan diferentes a los datos de otros estudios nacionales; esto podría deberse a que no se ha realizado la tipificación de *Haemophilus* en nuestro trabajo. También podría deberse a la sensibilidad intermedia reportada en los estudios nacionales, que no se encontró en este estudio o a la muestra pequeña de nuestro trabajo.

En los pacientes con neumonía, la sensibilidad a ceftriaxona fue 100%, mientras que la sensibilidad a cloramfenicol fue de 2 de 3 cultivos. Sin embargo, por tratarse de una muestra muy pequeña, no consideramos estos datos relevantes. En los con meningitis, se encontró una mayor resistencia a ampicilina (3 de 7 cultivos) y mayor sensibilidad a ceftriaxona (7 de 8 cultivos). El dato es meramente referencial, pues la muestra nuevamente fue muy pequeña.

Al intentar presentar los posibles factores asociados a resistencia antibiótica, nos encontramos con dos problemas principales: el número de historias clínicas encontradas fue muy pequeño y no a todos los cultivos se le probaron los mismos antibióticos. Debido a esto no se podían presentar datos relevantes respecto de factores asociados.

Finalmente, consideramos pertinente revisar las limitaciones de este estudio. Primero, el un número de muestras fue pequeño, y segundo, tuvimos que trabajar con cultivos de *Haemophilus spp* porque no se había realizado la identificación del *Haemophilus influenzae*. Corresponde asimismo informar que no se probaron los mismos antibióticos en todos los cultivos, y que en el laboratorio no se realizan pruebas para la

Tabla N°2: Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus influenzae* en los diferentes estudios.

Estudio	Tamaño de la muestra	Cloramfenicol	Ampicilina	Ceftriaxona	Levofloxacino
SENTRY 2003 (14)	9320	97,6%	72,1%	-	100%
TARGET 2005 (13)	734	-	71,7%	100%	-
Brazil 2004 (18)	431	88,4%	86,1%	100%	100%
Cuba 1999 (17)	540	56,7%	60%	-	-
Perú 2003 (19)	20	90%	85%	100%	-
Perú 2005 (20)	145	89,6%	91%	100%	-
En este estudio*	37	78%	73%	77%	100%

* En este estudio sólo se consideró *Haemophilus spp*.

determinación de cepas productoras de β -lactamasas y que durante la recolección de datos, tampoco se buscaron factores de riesgo de resistencia conocidos, como la falta de lactancia materna o la permanencia en guarderías.

En resumen, sabemos que el uso inadecuado de antibióticos ha llevado a que diferentes bacterias adquieran resistencia a diversos antibióticos. En el caso del *Haemophilus influenzae*, la resistencia a antibióticos de primera línea como la ampicilina se encuentra aparentemente en incremento. Existen estudios en otros países que mencionan una resistencia de hasta 40% a ampicilina (17) y 8,6% a cloramfenicol(18). Estudios nacionales demuestran que esta sensibilidad sería menor en nuestro país (19,20).

En el nuestro estudio se encontró que la sensibilidad a estos antibióticos no sería tan alta, a diferencia de otros países, por lo que la ampicilina y el cloramfenicol aún podrían ser considerados drogas de primera línea para el tratamiento. Antibióticos como las quinolonas y la ampicilina-sulbactam casi no presentan resistencia.

Se recomienda realizar estudios con mayor tamaño muestral, los cuales ayudarían a definir con mayor exactitud la sensibilidad del *Haemophilus spp* a los diferentes antibióticos. Asimismo, recomendamos que estos estudios se realicen tras la identificación del *Haemophilus influenzae*, pues es esta la bacteria que debe ser estudiada. Estudios más amplios permitirán dar recomendaciones confiables sobre el uso de antibióticos para *H. influenzae* en nuestro medio.

Correspondencia:

Raúl Alarco

Los Geranios 121 – Lince, Lima 14, Perú,

Correo electrónico: raulalarco@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rerks - Ngarm S. Prospective population-based incidence of *Haemophilus influenzae* type B meningitis in Thailand. *Vaccine* 2003; 22:975-83.
2. Basualdo W, Arbo A. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Children in Paraguay. *Arch Med Res* 2003; 35: 126-33.
3. Gutiérrez A. Meningoencefalitis a *H. influenzae* en el Niño. Tesis para grado de bachiller en medicina. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1985.
4. Mezarina H. Aspectos clínicos epidemiológicos de la meningoencefalitis bacteriana en el Hospital de Emergencias Pediátricas 2005. Presentado en el XXIV Congreso Peruano de Pediatría como tema libre; Huancayo: Sociedad Peruana de Pediatría; 2006.
5. Murray P, Kobashi G, Pfäller M, Rosenthal K. *Microbiología Médica*. Segunda edición. Madrid España: Harcourt Brace; 1999.p.260-266.
6. Ministerio de Salud. Oficina General de Estadística e Informática. Estrategia sanitaria nacional de Inmunizaciones. Lima: Ministerio de Salud; 2005.
7. Sáez - Llorens X, Mc Cracken G. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361:2139-48.
8. Schleiss M. *Haemophilus Influenzae* infection. En: <http://www.emedicine.com/ped/topi/c910.htm>. (Fecha de acceso febrero del 2005).
9. Grupo colaborativo Resist Net. La resistencia a los antimicrobianos en América Latina: importancia de los programas Artemio y Resist Net. En: Salvatierra R, Benguigui Y. (edit) Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención. Washington, D.C., E.U.A: Organización Panamericana de la Salud; 2000.
10. Wong J. Meningitis a *Haemophilus influenzae* en niños en el hospital de apoyo Cayetano Heredia, de 1981 a 1987. Tesis para grado de bachiller en medicina. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1989.
11. Beekmann S. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003: Results of the multinational GRASP surveillance program. *Int J Antimicrobial Agents* 2004; 25: 148-56.
12. Chang C. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features and prognostic factors. *Brain & Development* 2003; 26: 168-75.
13. Rennie R, Ibrahim K. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*: how can we prevent the inevitable? Commentary on antimicrobial resistance in *H. influenzae* based on data from the TARGETed surveillance program. *Clin Inf Dis* 2005;41:S234-8.
14. Johnson D.M. Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* orally administered antimicrobial agents: five - year report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diag Micr Inf Dis* 2003; 47: 373-9.
15. Marchese A. The Sentinel Project: an update on the prevalence of antimicrobial resistance in community - acquired respiratory *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus spp*. in Italy. *Int J Antimicrobial Agents* 2005; 26: 8-12.
16. Saha S. Invasive *Haemophilus influenzae* type b diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics. *J Pediatr* 2005; 146:227-33.
17. Tamargo I. *Haemophilus influenzae* circulantes en Cuba. Caracterización de cepas aisladas de meningitis. *Rev Cubana Med Trop* 1999; 51(3):204-5.
18. Koeth L. M. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Sao Paulo, Brazil from 1996 to 2000. *Int J Antimicrobial Agents* 2003; 23: 356-61.
19. Grupo Multifuncional de Neumonías. Vigilancia epidemiológica centinela de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2003;20(3):150-155.
20. Instituto Nacional de Salud, Laboratorio de IRAs e IHH. Susceptibilidad antimicrobiana de *H. influenzae* según

- enfermedad y grupo de edad en Perú 2000-2005. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2005.
21. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2002.
 22. Kim JS. Incidente of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004; 22: 3952-62.
 23. Orden B, Martínez-Ruiz R, Millán R. Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus* spp. en el área 6 de la comunidad de Madrid (2000-2004). *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18(2): 173-8.
 24. Gür D. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey. *Int J Antimicrobial Agents* 2001;19: 207-11.
 25. Ohkusu K, Nakamura A, Sawada K. Antibiotic resistance among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Japanese children. *Diag Micr Inf Dis* 1999; 36: 249-54.
 26. Richter S. A 1997-1998 national surveillance study: *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* antimicrobial resistance in 34 US institutions. *Int J Antimicrobial Agents* 1999; 13:99-107.
 27. Latorre C, Sanfeliu I. *Haemophilus influenzae*: características fenotípicas de las cepas aisladas en 12 hospitales catalanes durante un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(3):126-30.
 28. Semczuk K. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from children with community-acquired respiratory tract infections in Central Poland. *Int J Antimicrobial Agents* 2003; 23 ; 39 - 43.
 29. Rowe A. Antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in the Central African Republic. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 438-44.
 30. Andel-Rahman E, Ismael N, Dixon R. Antibiotic resistance and prevalence of beta-lactamase in *Haemophilus influenzae* isolates – a surveillance study of patients with respiratory infection in Saudi Arabia. *Diag Micr Inf Dis* 2000;36:203-8.
 31. Huebner R. 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; 3:18-25.

Recibido: 05/07/07

Aceptado para publicación: 15/06/08