

Original

***Streptococcus pneumoniae*: resistencia antibiótica y serotipos en un periodo de dos años**

F. Franco-Álvarez de Luna, M. Causse del Río, A. Ibarra González, F.C. Rodríguez López y M. Casal Román

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba (España)

RESUMEN

Streptococcus pneumoniae es el principal agente etiológico en la neumonía extrahospitalaria, la meningitis en adultos y la otitis media aguda en los niños. Nuestro objetivo ha sido determinar la resistencia antibiótica y los serotipos de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en nuestro medio. Se evaluaron un total de 83 cepas en un periodo de dos años. El 41% correspondieron a muestras procedentes de infecciones invasoras. El 47% de las cepas fueron resistentes a la penicilina, el 42,1% a la eritromicina, el 16,8% a la cefotaxima, el 34,9% a la tetraciclina y el 16,8% al cloranfenicol. Todas las cepas estudiadas fueron sensibles a la vancomicina. Se encontraron 28 serotipos diferentes. Los serotipos 19, 6, 9, 23, 3, 15 y NT fueron los más frecuentes. Las cepas de *S. pneumoniae* que presentan mayor porcentaje de resistencia a la penicilina pertenecen al serotipo 19. Las cepas multiresistentes pertenecen a los serotipos 19, 6, 23 y NT.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* - Resistencia antibiótica - Serotipos

***Streptococcus pneumoniae*: Antibiotic resistance and serotypes in a two-year period**

SUMMARY

Streptococcus pneumoniae is the main etiologic agent in community-acquired pneumonia, meningitis in adults and acute medium otitis in children. Our aim was to study antimicrobial susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in our medium. We evaluated 83 strains in a period of two years: 41% of the strains were invasive, and 47% of the strains were resistant to penicillin, 42.1% to erythromycin, 16.8% to cefotaxime, 34.9% to tetracycline and 16.8% to chloramphenicol. All studied strains were susceptible to vancomycin. We found 28 different serotypes. The most frequently found serotypes were 19, 6, 9, 23, 3, 15, and NT. The *S. pneumoniae* strains which showed the highest penicillin resistance belong to serotype 19. Multiresistant strains belong to serotypes 19, 6, 23 and NT.

Key words: *Streptococcus pneumoniae* - Antibiotic resistance - Serotypes.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae, diplococo grampositivo, es comensal común en las vías respiratorias altas y es capaz de producir una larga lista de enfermedades que afectan al aparato respiratorio, tanto superior como inferior. Es el principal agente etiológico en infecciones menores como la otitis media aguda y la sinusitis aguda; en infecciones invasoras como la neumonía, la meningitis, la septicemia y la fiebre sin foco; y más raramente en la artritis, la endocarditis, la peritonitis y la celulitis (1).

La mayoría de las publicaciones coinciden en que del 30% al 40% de las otitis medias agudas, el 40% de las sinusitis agudas y el 60% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad están producidas por *S. pneumoniae* (2). La morbimortalidad asociada a la neumonía neumocócica es alta, a pesar de los avances en la actividad asistencial, y puede llegar a alcanzar hasta el 35% en la neumonía bacteriana en determinados grupos de población (3). En nuestro medio *S. pneumoniae* es el segundo causante de meningitis después de *Neisseria meningitidis* del grupo B (4). Además, es la causa más importante de meningitis aguda bacteriana en aquellos países donde se ha generalizado la utilización de vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* y *N. meningitidis* del grupo C.

La penicilina ha sido el antimicrobiano de elección para el tratamiento de la infección neumocócica, aunque de forma progresiva han ido apareciendo en todo el mundo neumococos parcialmente resistentes. Por ello, nos planteamos como principal objetivo definir la situación actual de la resistencia antibiótica y los diferentes serotipos de *S. pneumoniae* aislados en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante un periodo de dos años (2003-2004) se seleccionaron las cepas de *S. pneumoniae* aisladas de las diferentes muestras remitidas a nuestro laboratorio, que se dividieron en dos grupos: a) procedentes de pacientes con enfermedad invasora (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o lavado broncoalveolar), y b) aisladas de muestras de pacientes con infecciones menores (exudado nasal, ótico y conjuntival, y esputo).

En nuestro laboratorio, los esputos fueron validados previamente a su siembra, mediante el método de Murray y Washington. Se aceptaron solamente aquellas muestras que presentaban más de 25 polimorfonucleares por campo y menos de 10 células epiteliales por campo, observados al microscopio con un aumento $\times 100$.

Las muestras se sembraron siguiendo el quehacer habitual del laboratorio. La presencia de colonias grises verdo-

sas y hemolíticas alfa en las placas de agar sangre, sospechosas de *S. pneumoniae*, fueron sometidas a las pruebas de sensibilidad a la optoquina y aglutinación con partículas de látex. Los aislamientos consecutivos de un mismo paciente se consideraron como uno único.

Todas las cepas se enviaron al laboratorio de referencia de neumococos en el Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid), donde se confirmó la correcta identificación y se les asignó su serotipo correspondiente mediante la prueba de Quellung y 46 antiseros diferentes (5).

El estudio de la sensibilidad de todas las cepas se realizó mediante paneles de bacterias nutricionales exigentes *Wider*[®] (6). Posteriormente, todas las sensibilidades fueron corroboradas por el estudio de las cepas realizado en el laboratorio de referencia de neumococos del Instituto de Salud Carlos III.

RESULTADOS

Se estudiaron en total 83 cepas procedentes de pacientes hospitalarios y extrahospitalarios. De ellas, 39 (47%) presentaron resistencia a la penicilina (CMI $>0,06$ mg/l), 35 (42,1%) resistencia a la eritromicina (CMI $>0,25$ mg/l), 29 (34,9%) resistencia a la tetraciclina (CMI >2 mg/l), 14 (16,8%) resistencia al cloranfenicol (CMI >4 mg/l) y 14 (16,8%) resistencia a la cefotaxima (CMI $>0,5$ mg/l). Todas las cepas estudiadas fueron sensibles a la vancomicina (CMI $\leq 0,5$ mg/l).

El 79,4% de las cepas que fueron resistentes a la penicilina también presentaron resistencia a otros antimicrobianos. Sólo el 10,8% de las cepas con resistencia a la penicilina no mostraron ningún otro perfil de resistencia antibiótica.

Por otro lado, la CMI de la penicilina se correlacionó con la CMI de la cefotaxima en el 77,1% de las cepas. No se encontró discordancia entre la resistencia entre estos dos antimicrobianos. Ninguna cepa sensible a la penicilina fue resistente a la cefotaxima; sin embargo, de las cepas sensibles a la cefotaxima 25 fueron resistentes a la penicilina.

En la Tabla 1 se observa la distribución de las cepas de *S. pneumoniae* según el tipo de muestra y la edad de los pacientes, así como la resistencia a la penicilina encontrada en cada grupo. El 41% de las cepas corresponden a muestras invasoras (LCR, sangre, líquido pleural, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial y biopsia pulmonar). El mayor porcentaje de cepas aisladas procedía de exudado nasal, con un 27,7% del total.

En la Fig. 1 se representa la sensibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina según el tipo de muestra. Un 23% de los neumococos aislados en esputo presentaron alto grado de resistencia a la penicilina.

Tabla 1. Distribución de las cepas de *S. pneumoniae* según muestra, edad del paciente y resistencia a la penicilina.

Muestra	Total pacientes		Pacientes <14 años		Pacientes >14 años		Pacientes de edad desconocida n (%)
	Total	Resist. penicilina, n (%)	Total	Resist. penicilina, n (%)	Total	Resist. penicilina, n (%)	
Sangre	18	8 (44,4)	5	4 (80,0)	13	4 (30,7)	-
LCR	5	2 (40,0)	-	-	5	2 (40,0)	-
Pulmonar	11	7 (63,6)	1	-	10	7 (70,0)	-
Espujo	13	5 (38,4)	-	-	11	4 (36,3)	2 (15,4)
Oído	3	-	1	-	-	-	2 (66,6)
Nasal	23	10 (43,4)	13	5 (38,4)	2	2 (100)	8 (34,8)
Conjuntival	8	6 (75,0)	3	3 (100)	1	-	4 (50)
Miscelánea	2	1 (50,0)	-	-	2	1 (50,0)	-

*Incluye cepas aisladas de líquido pleural, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial y biopsia pulmonar.

En cuanto a la distribución de serotipos, destacar que en las 83 cepas aisladas encontramos 28 serotipos diferentes. Los más frecuentes fueron 19, 6, 9, 23, 3, 15, 11, 14, 22, 31 y NT, que representan el 86,4% del total. En la Fig. 2 vemos que el serotipo más frecuente es el 19. Éste, junto con el 6 y el 9, fueron los más comunes en las cepas procedentes de pacientes con enfermedad invasora. En los hemocultivos el serotipo más frecuente también fue el 19.

La relación entre serotipos de *S. pneumoniae* y resistencia antibiótica pone de manifiesto que los serotipos que presentaron mayor porcentaje de resistencia a la penicilina

fueron 6, 9, 19 y NT; los que presentaron alta resistencia a la penicilina fueron el 9 y el 23; los relacionados con resistencia a la cefotaxima fueron 19, 15, 6, 23 y 9.

La Tabla 2 muestra la resistencia antibiótica asociada a los serotipos de *S. pneumoniae* más frecuentemente aislados. Se observa cómo cuatro cepas del serotipo 6, siete cepas del serotipo 19, dos cepas del serotipo 23 y una cepa del serotipo NT presentan multiresistencia, en concreto a cuatro antimicrobianos: penicilina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina; 14 cepas en total, que suponen el 16,8% de los aislamientos.

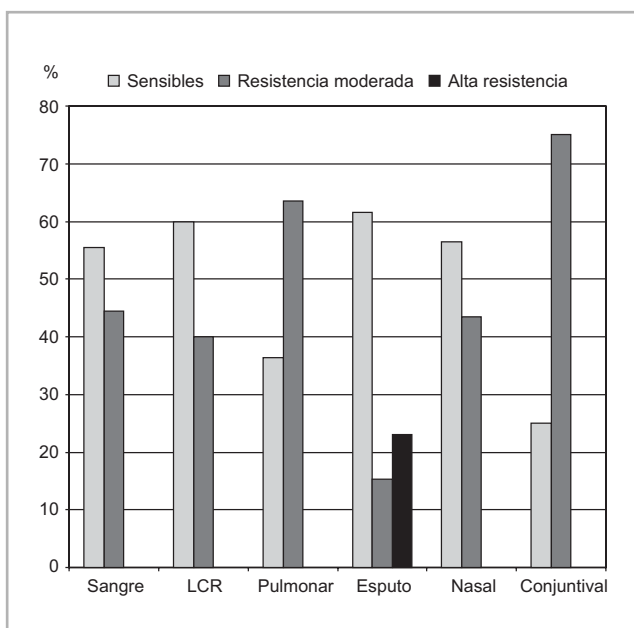


Figura 1. Resistencia a la penicilina en las cepas aisladas según el tipo de muestra.

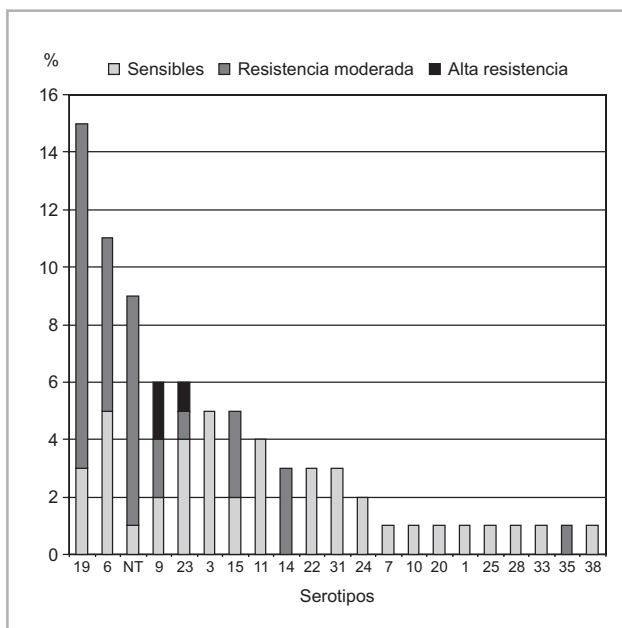


Figura 2. Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y resistencia a la penicilina.

Tabla 2. Resistencia antibiótica asociada a los serotipos más frecuentes.

Serotipo	Resistencia						
	Penicilina	Eritromicina	Tetraciclina	Penicilina, eritromicina	Tetraciclina, eritromicina	Penicilina, tetraciclina, eritromicina	Penicilina, tetraciclina cloranfenicol, eritromicina
3	-	-	-	-	-	-	-
6	-	1	-	-	2	1	4
9	4	-	1	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-
14	1	-	-	1	-	1	-
15	-	1	-	-	-	3	-
19	1	1	-	1	1	3	7
22	-	-	-	-	-	-	-
23	-	1	-	-	-	-	2
31	-	-	-	-	-	-	-
No tipificable	3	-	-	1	-	3	1

DISCUSIÓN

Hansman (7), en 1971, describió la primera cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (CMI >0,6 mg/l) con significación clínica en un paciente inmunodeprimido con neumonía. Desde ese momento hasta nuestros días, la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina y a otros antimicrobianos ha adquirido una gran importancia epidemiológica.

La prevalencia de los neumococos resistentes a los antibióticos en España es de las más altas de Europa y del mundo. El estudio de sensibilidad realizado en nuestro centro reveló que el 47% de las cepas aisladas presentaba resistencia moderada o alta a la penicilina. Fenoll (8), en un estudio con 2197 cepas entre los años 1979 y 1989, encuentra un sorprendente aumento de la resistencia de *S. pneumoniae*, del 6% al 44% en esos diez años. Otro trabajo publicado por este mismo autor (5) en 1998 fija el porcentaje de resistencia de 9243 aislamientos, entre los años 1990 y 1996, en el 49%. El estudio SAUCE (9), publicado en 2002, cifra la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina en el 48,8%.

Otros autores exponen resultados de resistencia menores que los anteriores. El grupo de hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (EARSS) (10) destaca que, en el año 2000, el 33,1% de 622 cepas procedentes de 33 hospitales españoles presentaban resistencia a la penicilina, además de señalar a España como uno de los países con mayor tasa de resistencia a la penicilina, muy lejos de Suecia u Holanda, con el 2% y el 1,3%, respectivamente. El estudio VIRA (11), en el cual

participaron 38 hospitales españoles, encuentra en el año 2002 una incidencia de resistencia a la penicilina del 34,2%.

Las cefalosporinas de tercera generación, la cefotaxima y la ceftriaxona, se utilizan como alternativa a la penicilina en el tratamiento de las infecciones graves, especialmente en las meningitis causadas por cepas resistentes a este antibiótico, pero desde 1991 han aparecido publicaciones (12) que describen fracasos terapéuticos con cefotaxima y ceftriaxona en casos de meningitis causadas por cepas con sensibilidad disminuida (CMI ≥ 1 mg/l). En el estudio multicéntrico SAUCE anteriormente citado (9), la resistencia completa a la cefotaxima fue del 7%. En nuestro entorno, la resistencia intermedia (CMI = 1 mg/l) alcanza el 13,2% y la completa (CMI ≥ 2 mg/l) el 3,6%.

La eritromicina se ha utilizado como alternativa terapéutica en aquellos casos de alergia a los betalactámicos u otros antimicrobianos. Desde 1979, Fenoll (5) señala un aumento progresivo de las cepas resistentes a la eritromicina, que asciende del 1% a más de un 30% en 1998. Posteriormente, un estudio multicéntrico (10) realizado en el año 2000 cifraba la resistencia a la eritromicina en el 23%, aunque en esa fecha otros autores (13, 14) encuentran una resistencia del 34,1%. En nuestro medio, el porcentaje de cepas resistentes a la eritromicina fue del 42,1%.

El resto de los antimicrobianos probados mantienen porcentajes de resistencia comparables con los que encuentran otros autores (15-17). El 34,9% de las cepas son resistentes a la tetraciclina, el 16,8% al cloranfenicol y ninguna fue resistente a la vancomicina. Tan sólo tres cepas de las probadas con levofloxacino fueron resistentes (18). La tasa de cepas multirresistentes (resistencia a penicilina, tetraciclina,

na, cloranfenicol y eritromicina) en nuestra serie alcanzó el 17%. Aunque este porcentaje ha aumentado desde 1979, cuando se presentaba en el 1% de las cepas (5), este valor es similar hoy en día al de otras regiones geográficas (15).

El estudio de la distribución de serotipos se ha mostrado extremadamente complejo a lo largo de todo el mundo. Se ha comprobado que los serotipos que con mayor frecuencia causan enfermedad suelen ser los mismos, pero su distribución es diferente según los países. Estudios realizados en España (5, 19) señalan que los serotipos más frecuentes son 19, 6, 23, 3, 14 y 9, y destacan que el serotipo 3 se ha mantenido constante y ha sido uno de los más frecuentes en los últimos 18 años. En nuestro medio los serotipos más frecuentes fueron 19, 6, NT, 9, 23, 3 y 15.

En este estudio incorporamos el serotipo 15 como un representante más de aquellos que demuestran ser resistentes a la penicilina, además de los serotipos 19, 6, NT, 23 y 14, al igual que podemos observar en otras series (5, 15, 19). Del mismo modo, los serotipos que agrupan a las cepas multiresistentes son los mismos en diferentes series y no han sufrido ninguna modificación (serotipos 6, 14, 19 y 23).

Correspondencia: Prof. Manuel Casal Román, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba (España). Tel.: 34 95 701 04 32; Fax: 34 95 701 01 28; E-mail: mi1carom@uco.es

BIBLIOGRAFÍA

- Pocheville, I., Hernández, J.L., Gutiérrez, C., Villas, P., Garea, C., Ullibarrí, B. *Enfermedad invasiva por Streptococcus pneumoniae: Análisis de 7 años*. An Esp Pediatr 1997; 47: 151-155.
- Picazo, J.J., Betriu, C., González Romo, F. *Microbiología de las infecciones neumocócicas. Resistencia a los antibióticos*. An Pediatr Monogr 2003; 1: 3-13.
- Garau, J. *Impacto de la resistencia a los macrólidos en la infección neumocócica*. An Esp Pediatr 2002; 56 (Supl. 1): 54-58.
- Garau, J., Martínez-Lacasa, X. *Resistencia de Streptococcus pneumoniae a los betalactámicos y manejo de la meningitis neumocócica*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 3-6.
- Fenoll, A., Jado, I., Vicioso, D., Perez, A., Casal, J. *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996)*. J Clinical Microbiol 1998; 36: 3447-3454.
- Cantón, R., Pérez-Vázquez, M., Oliver, A. y cols. *Evaluation of the wider system, a new computer-assisted image-processing device for bacterial identification and susceptibility testing*. J Clin Microbiol 2000; 38: 1339-1346.
- Hansman, D., Glasgow, H., Sturt, J., Devitt, L., Douglas, R. *Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man*. N Engl J Med 1971; 284: 175-177.
- Fenoll, A., Martín, C., Muñoz, R., Vicioso, D., Casal, J. *Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989*. Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
- García de Lomas, J., López Cerezo, L., Gimeno Cardona, C. y Grupo Español para la Vigilancia de los Patógenos Respiratorios (GEVIPAR). *Sensibilidad de los patógenos respiratorios en la comunidad en España: Resultados del estudio SAUCE*. An Esp Pediatr 2002; 56 (Supl. 1): 9-19.
- Otero, J., Cruchaga, S., Campos, J., Sáez-Nieto, J., Baquero, F. y miembros del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Resistencia a antibióticos en 622 Streptococcus pneumoniae aislados de líquido cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 12-19.
- Picazo J.J., Betriu C., Rodríguez-Avial, I., Azahares, E., Sánchez, B.A. y Grupo VIRA. *Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 503-510.
- Cantón, E. *Cefotaxime breakpoint for Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 616-617.
- Pérez-Trallero, E., Fernández-Mazarrasa, C., García-Rey, C. y cols. *Antimicrobial susceptibilities of 1684 Streptococcus pneumoniae and 2039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 334-3340.
- Gómez-Lus, R., Adrián, F., Gómez-Lus, S., Rubio-Calvo, M.C. *Selective antibiotic pressure and resistance in infections by Streptococcus pneumoniae* Med Clin 1998; 10 (Supl.) 1: 3-7.
- Vicián, M.I., García-López, M.V., Mariscal, A. y cols. *Aspectos microbiológicos y clinicopidemiológicos de los aislados de Streptococcus pneumoniae durante dos años*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 13-17.
- Navarro, C., Egido, P., Aspiroz, C. y cols. *Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de Streptococcus pneumoniae*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 314-318.
- Pineda, V., Pérez A., Domingo, M., Larramona, H., Segura, F., Fontanals, D. *Neumonía neumocócica bacteriana*. Ann Esp Pediatr 2002; 57: 408-413.
- Pérez-Trallero, E., Marimón, J.M., Iglesias, L., Larruskain, J. *Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolate*. Emerg Infect Dis 2003; 9: 1159-1162.
- Cantón, E., Montaner, M., Pérez-Bellés, C. y cols. *Serotipos y sensibilidad antibiótica de Streptococcus pneumoniae en niños del área de Valencia y Castellón: Estudio prospectivo multicéntrico*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 412-420.