

## Original

# Actividad de cefpodoxima y otros betalactámicos orales frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* con distinta sensibilidad a la penicilina

A. Fenoll<sup>1</sup>, O. Robledo<sup>1</sup>, M. Lerma<sup>2</sup>, M.J. Giménez<sup>3</sup>, L. Cebrián<sup>2</sup>, J. Casal<sup>1</sup>, L. Aguilar<sup>3</sup> y M.L. Gómez-Lus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Referencia de Neumococos, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid; <sup>2</sup>Instituto Valenciano de Microbiología, Bétera, Valencia; <sup>3</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

### RESUMEN

Estudiamos la influencia de la producción de betalactamasas en *Haemophilus influenzae* y del grado de sensibilidad a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae* sobre la actividad intrínseca de distintos betalactámicos orales. Realizamos tres subestudios: 1) un estudio general de sensibilidad, analizando 550 aislamientos consecutivos recibidos en el Laboratorio de Referencia de Neumococos durante los meses de febrero y marzo de 2005; 2) un estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina sobre la actividad del resto de los betalactámicos, analizando la sensibilidad de 251 cepas sensibles a la penicilina (CMI  $\leq 0,06$  mg/l), 165 cepas con resistencia intermedia (CMI 0,12-1 mg/l) y 139 resistentes (CMI  $\geq 2$  mg/l), elegidas aleatoriamente entre todos los aislamientos recibidos durante el año 2005; y 3) un estudio de sensibilidad de *H. influenzae*, analizando 150 cepas recibidas por el Instituto Valenciano de Microbiología a lo largo del año 2005. El 71% de las cepas de *S. pneumoniae* fueron sensibles a la penicilina, el 21% presentaron baja resistencia o resistencia intermedia, y un 8% alta resistencia. La tasa de producción de betalactamasas fue del 18,6% en *H. influenzae*. El 3% de las cepas no productoras de betalactamasas fueron no sensibles a la ampicilina. La cefpodoxima y la cefixima presentaron la mayor actividad intrínseca frente a *H. influenzae*, mientras que frente a *S. pneumoniae* ésta correspondió a la amoxicilina y la cefpodoxima. Mientras que el 100% de las cepas de *H. influenzae* fueron sensibles a las cefalosporinas orales y a amoxicilina-ácido clavulánico, el aumento de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* afectó en mayor grado a la actividad de la cefixima, el cefaclor y la cefuroxima que a la amoxicilina y la cefpodoxima.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae* - *Haemophilus influenzae* - Cefalosporinas - Sensibilidad - Cefpodoxima

## Activity of cefpodoxime and other oral beta-lactams against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin

### SUMMARY

This study explores the influence on the intrinsic activity of different oral  $\beta$ -lactams of  $\beta$ -lactamase production in *Haemophilus influenzae* and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Three substudies were performed: a) a general susceptibility study, analyzing 550 strains received by the Spanish Laboratorio de Referencia de Neumococos throughout February and March 2005; b) a study on the influence of penicillin resistance on the activity of  $\beta$ -lactams, analyzing 251 penicillin-susceptible strains (MIC  $\leq 0.06$  mg/l), 165 penicillin intermediate-resistant strains (MIC 0.12–1 mg/l) and 139 penicillin-resistant strains (MIC  $\geq 2$  mg/l) randomly chosen among those received by the Spanish Laboratorio de Referencia de Neumococos throughout 2005; and c) an *H. influenzae* susceptibility study analyzing 150 strains received by Instituto Valenciano de Microbiología throughout 2005. A total of 71% of *S. pneumoniae* strains were susceptible to penicillin, 21% exhibited intermediate resistance and 8% strains presented full resistance. *H. influenzae*  $\beta$ -lactamase production rate was 18.6%. Of the non- $\beta$ -lactamase-producing strains, 3% were not susceptible to ampicillin. Cefpodoxime and cefixime exhibited the highest intrinsic activity against *H. influenzae*, while amoxicillin and cefpodoxime were the most active compounds against *S. pneumoniae*. All *H. influenzae* strains were susceptible to oral cephalosporins and amoxicillin/clavulanic acid. The increase in penicillin resistance in *S. pneumoniae* influenced cefixime, cefaclor and cefuroxime to a higher degree than amoxicillin and cefpodoxime.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae* - *Haemophilus influenzae* - Cephalosporins - Susceptibility - Cefpodoxime

## INTRODUCCIÓN

Las bacterias más prevalentes causantes de infecciones respiratorias en la comunidad son *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. *S. pyogenes* es el agente etiológico de la faringoamigdalitis estreptocócica, mientras que *H. influenzae* y *S. pneumoniae* están implicados, con distinta frecuencia, en la otitis media, la neumonía adquirida en la comunidad y la exacerbación aguda de la bronquitis crónica. En la otitis media, *S. pneumoniae* se aísla más frecuentemente que *H. influenzae* (40% vs. 25%) (1). Con respecto a la neumonía adquirida en la comunidad, mientras *S. pneumoniae* supone del 40% al 60% de los casos tratados en el hospital sólo es causa de un 9% a 20% de los casos tratados ambulatoriamente (2), siendo aún menos frecuente *H. influenzae*. Por último, en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica *H. influenzae* está implicado con más frecuencia que *S. pneumoniae* (30% a 35% vs. 15% a 20%) (3).

El problema de estas tres bacterias prevalentes en las infecciones respiratorias comunitarias, con respecto a la resistencia, debe considerarse desde un punto de vista global debido a la asociación de la resistencia a la penicilina y la eritromicina en *S. pneumoniae* (selección de corresponsencia), a la asociación geográfica entre resistencia a la eritromicina en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* (coselección de resistencia), y a la asociación geográfica de estos dos fenómenos con la resistencia a la ampicilina en *H. influenzae* (4).

En el caso de *S. pyogenes*, la utilización de betalactámicos no ha tenido como resultado la aparición de resistencia *in vitro* a la penicilina, probablemente por la ausencia de variantes seleccionables que transporten mecanismos de resistencia a los betalactámicos en esta especie (5), y por tanto es totalmente sensible a todos los betalactámicos.

Con respecto a los problemas de sensibilidad en *H. influenzae*, diversos estudios han subrayado la importancia de la producción de betalactamasas (6), la decreciente sensibilidad a los macrólidos (7) y las crecientes, aunque aún no altas en España, tasas de aislamiento de cepas no productoras de betalactamasas resistentes a la ampicilina (4, 6).

En cuanto a los problemas de sensibilidad en *S. pneumoniae*, existe una alta prevalencia de alta resistencia a los macrólidos (4) por fenotipo MLS<sub>B</sub> (8), mientras que las tasas de resistencia a los betalactámicos aumentan o disminuyen (de manera desigual para cada compuesto) en paralelo a la tasa de resistencia a la penicilina (8). Aunque en España hubo un gran crecimiento de la resistencia a la penicilina en la década de 1980 (9), que alcanzó una situación estable a principios de los años 1990, en los últimos tiempos se observa un descenso de la resistencia a la penicilina (10), confirmado mediante la comparación de las tasas en-

contradas en sucesivos estudios de vigilancia epidemiológica (desde 1996 a 2002) (4, 11, 12). La resistencia depende de la procedencia de la muestra, ya que las cepas invasivas presentan menor resistencia, habiéndose cuantificado en aproximadamente un 25% la resistencia intermedia y en un 9% la alta resistencia en el periodo 2000-2002 (13).

En este trabajo se estudia la influencia de la producción de betalactamasas por *H. influenzae* y del grado de sensibilidad a la penicilina de *S. pneumoniae* sobre la actividad intrínseca de los betalactámicos orales comúnmente utilizados en las infecciones respiratorias en la comunidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Antibióticos

Los compuestos utilizados para las determinaciones de la sensibilidad fueron penicilina (Antibióticos S.A., Madrid), ampicilina (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo., EE.UU.), amoxicilina (Sigma-Aldrich), amoxicilina-ácido clavulánico (GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid), cefaclor (Sigma-Aldrich), cefuroxima (Sigma-Aldrich), cefixima (Merck Farma y Química, Barcelona) y cefpodoxima (Sankyo Pharma GmbH, Munich, Alemania).

### *Streptococcus pneumoniae*

Para el estudio general de sensibilidad se utilizaron 550 cepas consecutivas recibidas en el Laboratorio de Referencia de Neumococos durante los meses de febrero y marzo de 2005. Para el estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina sobre la actividad del resto de los betalactámicos estudiados se determinó la sensibilidad de 251 cepas sensibles a la penicilina (CMI  $\leq 0,06$  mg/l), 165 cepas con resistencia intermedia (CMI 0,12-1 mg/l) y 139 resistentes (CMI  $\geq 2$  mg/l), elegidas aleatoriamente entre todas las recibidas a lo largo del año 2005.

Las determinaciones de sensibilidad se realizaron con penicilina, amoxicilina, cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, mediante dilución en agar y siguiendo las normas del CLSI (14), incubando en atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub>. Las concentraciones probadas para todos los antimicrobianos estaban comprendidas en el rango de 0,015 a 16 mg/l, excepto para la amoxicilina, que lo fue en el rango de 0,06 a 16 mg/l. Como cepas control se utilizaron *S. pneumoniae* ATCC 6303, *S. pneumoniae* ATCC 49619 y cinco aislamientos clínicos utilizados sistemáticamente como controles en este laboratorio.

Los puntos de corte utilizados para considerar las cepas sensibles o resistentes fueron los definidos por el CLSI (15): para la penicilina  $\leq 0,06$  y  $\geq 2$  mg/l, respectivamente;

para la amoxicilina  $\leq 2$  y  $\geq 8$  mg/l; para el cefaclor y la cefuroxima  $\leq 1$  y  $\geq 4$  mg/l; y para la cefpodoxima  $\leq 0,5$  y  $\geq 2$  mg/l. No existen puntos de corte establecidos por el CLSI para la cefixima y *S. pneumoniae*.

### **Haemophilus influenzae**

Se estudiaron 150 cepas de *H. influenzae* recibidas por el Instituto Valenciano de Microbiología durante el año 2005. La producción de betalactamasas se determinó con nitrocefina (*BBL Cefinase Discs*®, Becton Dickinson, Sparks, MD, EE.UU.). Las determinaciones de sensibilidad se realizaron frente a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, mediante microdilución en caldo HTM y siguiendo las normas del CLSI (14). Las concentraciones probadas para todos los antimicrobianos estaban comprendidas en el rango de 0,015 a 16 mg/l. Como cepas control se utilizaron *H. influenzae* ATCC 49247 y *H. influenzae* ATCC 49766.

Los puntos de corte utilizados para considerar las cepas sensibles o resistentes fueron los definidos por el CLSI (15): para la ampicilina  $\leq 1$  y  $\geq 4$  mg/l, respectivamente; para amoxicilina-ácido clavulánico  $\leq 4/2$  y  $\geq 8/4$  mg/l; para el cefaclor  $\leq 8$  y  $\geq 32$  mg/l; para la cefuroxima  $\leq 4$  y  $\geq 16$  mg/l; y para la cefpodoxima  $\leq 2$  mg/l.

## **RESULTADOS**

En la Tabla 1 se muestra la distribución de las CMI (y el porcentaje acumulado) de los betalactámicos probados frente a los 550 aislamientos consecutivos recibidos durante los meses de febrero y marzo de 2005 en el Laboratorio de Referencia de Neumococos. El 71% de las cepas fueron sensibles a la penicilina, el 21% presentaron baja resistencia o resistencia intermedia, y un 8% alta resistencia.

La CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> de las penicilinas fueron, respectivamente,  $\leq 0,01$  y 1 mg/l, y para la amoxicilina  $\leq 0,06$  y 4 mg/l. En el caso de las cefalosporinas, la CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> fueron 1 y  $\geq 16$  mg/l para el cefaclor, 0,06 y 8 mg/l para la cefuroxima, 0,25 y  $\geq 16$  mg/l para la cefixima, y 0,03 y 2 mg/l para la cefpodoxima. Con respecto a las tasas de sensibilidad, éstas fueron del 89% a la amoxicilina, el 79% a la cefuroxima y la cefpodoxima, y el 65% al cefaclor. Las tasas de resistencia fueron del 5% a la amoxicilina, el 15% a la cefpodoxima, el 18% a la cefuroxima y el 27% al cefaclor.

En la Tabla 2 se muestra la distribución de las CMI (y el porcentaje acumulado) de los betalactámicos probados frente a 251 cepas de *S. pneumoniae* sensibles a la penicilina, 165 cepas con resistencia intermedia y 139 con alta resistencia. Frente a las cepas sensibles a la penicilina (CMI  $\leq 0,06$  mg/l), la CMI<sub>90</sub> de la amoxicilina, la cefpodoxima y la cefuroxima fue  $\leq 0,25$  mg/l, presentando a estos compuestos tasas de sensibilidad cercanas al 100%. La cefixima tuvo una CMI<sub>90</sub> de 1 mg/l, y el cefaclor de 2 mg/l, con una tasa de sensibilidad del 89%.

Para las cepas con resistencia intermedia a la penicilina (CMI de 0,12-1 mg/l), la CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> fueron, respectivamente, de 1 y 4 mg/l para amoxicilina y cefpodoxima, de 4 y 8 mg/l para cefuroxima, de 8 y  $\geq 16$  mg/l para cefixima, y de  $\leq 16$  y  $\geq 16$  mg/l para cefaclor. Mientras la amoxicilina muestra aún una actividad cercana al 80%, en las cefalosporinas orales ésta desciende hasta el 41% para la cefpodoxima, el 36% para la cefuroxima y sólo el 4% para el cefaclor.

En las cepas con alta resistencia a la penicilina (CMI  $\geq 2$  mg/l), las tasas de sensibilidad fueron del 21% a la amoxicilina, y no fueron sensibles a ninguna de las cefalosporinas. Con respecto a la actividad intrínseca, la CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> fueron, respectivamente, 2 y 4 mg/l con cefpodoxima, 8 y

**Tabla 1. Estudio general de sensibilidad. Distribución de las CMI de los betalactámicos probados frente a 550 aislamientos consecutivos de *S. pneumoniae*. Número de cepas inhibidas (porcentaje acumulado) a las concentraciones señaladas. La CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> se destacan en cursiva y subrayado.**

|             | CMI (mg/ml)     |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                |                |                  |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
|             | $\leq 0,01$     | 0,03            | 0,06            | 0,12    | 0,25            | 0,5     | 1               | 2              | 4              | 8              | $\geq 16$        |
| Penicilina  | <u>296 (54)</u> | 68 (66)         | 29 (71)         | 26 (76) | 15 (79)         | 27 (84) | <u>46 (92)</u>  | 38 (99)        | 5 (100)        |                |                  |
| Amoxicilina |                 |                 | <u>392 (71)</u> | 25 (76) | 13 (78)         | 12 (80) | 23 (85)         | 24 (89)        | <u>33 (95)</u> | 25 (99)        | 3 (100)          |
| Cefaclor    |                 |                 |                 |         | 2 (1)           | 81 (15) | <u>277 (65)</u> | 43 (73)        | 21 (77)        | 12 (79)        | <u>114 (100)</u> |
| Cefuroxima  |                 | 258 (47)        | <u>71 (60)</u>  | 31 (65) | 30 (71)         | 29 (76) | 15 (79)         | 16 (82)        | 41 (89)        | <u>44 (97)</u> | 15 (100)         |
| Cefixima    |                 |                 | 6 (1)           | 28 (6)  | <u>272 (56)</u> | 66 (68) | 39 (75)         | 16 (78)        | 12 (80)        | 28 (85)        | <u>83 (100)</u>  |
| Cefpodoxima | 34 (6)          | <u>279 (57)</u> | 46 (65)         | 36 (72) | 20 (75)         | 18 (79) | 33 (85)         | <u>47 (93)</u> | 30 (99)        | 6 (99)         | 1 (100)          |

**Tabla 2. Estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina. Distribución de las CMI de los betalactámicos probados frente a *S. pneumoniae* según la sensibilidad a la penicilina. Número de cepas inhibidas (porcentaje acumulado) a las concentraciones señaladas. La CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> se destacan en *cursiva* y subrayado.**

|   | CMI (mg/l) |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                |                |                  |
|---|------------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|---------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
|   | ≤0,01      | 0,03            | 0,06            | 0,12    | 0,25            | 0,5     | 1               | 2              | 4              | 8              | ≥16              |
| <i>S. pneumoniae</i> sensible a la penicilina (n = 251)                   |            |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                |                |                  |
| Amoxicilina   |            |                 | <u>244 (97)</u> | 6 (99)  | 1 (100)         |         |                 |                |                |                |                  |
| Cefaclor  |            |                 |                 |         |                 | 51 (20) | <u>172 (89)</u> | <u>21 (97)</u> | 4 (99)         | 2 (99)         | 1 (100)          |
| Cefuroxima  |            | <u>157 (63)</u> | 47 (81)         | 19 (89) | <u>17 (96)</u>  | 7 (98)  | 3 (99)          | 1 (100)        |                |                |                  |
| Cefixima  |            |                 | 3 (1)           | 15 (7)  | <u>171 (75)</u> | 33 (88) | <u>25 (98)</u>  | 4 (100)        |                |                |                  |
| Cefpodoxima   | 18 (7)     | <u>186 (81)</u> | <u>26 (92)</u>  | 12 (96) | 4 (98)          | 2 (99)  | 3 (100)         |                |                |                |                  |
| <i>S. pneumoniae</i> con resistencia intermedia a la penicilina (n = 165) |            |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                |                |                  |
| Amoxicilina   |            |                 | 10 (6)          | 24 (21) | 22 (34)         | 19 (45) | <u>35 (67)</u>  | 21 (79)        | <u>27 (96)</u> | 7 (100)        |                  |
| Cefaclor  |            |                 |                 |         |                 | 2 (1)   | 1 (4)           | 21 (17)        | 22 (30)        | 17 (41)        | <u>98 (100)</u>  |
| Cefuroxima  |            |                 |                 | 4 (2)   | 8 (7)           | 23 (21) | 25 (36)         | 22 (49)        | <u>47 (78)</u> | <u>30 (96)</u> | 6 (100)          |
| Cefixima  |            |                 |                 |         |                 | 5 (3)   | 21 (16)         | 22 (29)        | 19 (41)        | <u>38 (64)</u> | <u>60 (100)</u>  |
| Cefpodoxima   |            |                 | 8 (5)           | 14 (13) | 21 (26)         | 25 (41) | <u>37 (64)</u>  | 39 (87)        | <u>17 (98)</u> | 4 (100)        |                  |
| <i>S. pneumoniae</i> resistente a la penicilina (n = 139)                 |            |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                |                |                  |
| Amoxicilina   |            |                 |                 |         |                 | 1 (1)   | 9 (7)           | 19 (21)        | 34 (45)        | <u>71 (96)</u> | 5 (100)          |
| Cefaclor  |            |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                |                | <u>139 (100)</u> |
| Cefuroxima  |            |                 |                 |         |                 |         |                 | 2 (1)          | 37 (28)        | <u>79 (85)</u> | <u>21 (100)</u>  |
| Cefixima  |            |                 |                 |         |                 |         |                 |                |                | 13 (9)         | <u>126 (100)</u> |
| Cefpodoxima   |            |                 |                 |         |                 |         | 11 (8)          | <u>74 (61)</u> | <u>43 (92)</u> | 8 (98)         | 3 (100)          |

8 mg/l con amoxicilina, y ≤8 y ≥16 mg/l con el resto de las cefalosporinas probadas.

De las 150 cepas de *H. influenzae* estudiadas, el 18,6% fueron productoras de betalactamasas. En la Tabla 3 se puede observar la distribución de las CMI (y el porcentaje acumulado) de los betalactámicos probados. La sensibilidad a la ampicilina de las cepas no productoras de betalactamasas fue del 97%, mientras que en las productoras fue del 0%. Todas las cepas de *H. influenzae* estudiadas fueron completamente sensibles a las cefalosporinas probadas, con independencia de la producción o no de betalactamasas. Con respecto a la actividad intrínseca, los antimicrobianos más activos fueron cefpodoxima y cefixima, con una CMI<sub>90</sub> ≤0,12 mg/l, seguidas de amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima, con una CMI<sub>90</sub> de 1-2 mg/l, y cefaclor con una CMI<sub>90</sub> de 4 mg/l. Lógicamente, la CMI<sub>90</sub> de la ampicilina dependió de la producción o no de betalactamasas, siendo ≥16 mg/l en el primer caso y 1 mg/l en el segundo.

## DISCUSIÓN

Habitualmente, las publicaciones sobre estudios de vigilancia epidemiológica de resistencias, en lo que se refie-

re al binomio penicilina y *S. pneumoniae*, comentan en este apartado un aumento de la resistencia a la penicilina (o un descenso de la sensibilidad) a lo largo del tiempo, tanto en España (16, 17) como en el resto del mundo (18, 19). Sin embargo, parece confirmarse el descenso de la resistencia a la penicilina que parecía observarse en los últimos años (10). Así, en los 550 aislamientos de *S. pneumoniae* recibidos durante los meses de febrero y marzo de 2005 por el Laboratorio de Referencia de Neumococos, la tasa de sensibilidad a la penicilina fue del 71%, y del 29% de las no sensibles a la penicilina el 22% eran cepas con resistencia intermedia y sólo un 6% mostraban alta resistencia. Estas tasas son algo inferiores a las correspondientes a las cepas invasivas del periodo 2000-2002, en el cual se constató en el mismo laboratorio un 33,6% de resistencia global (13). También parece observarse una disminución de la resistencia a la penicilina en las cepas no invasivas, aunque de manera más lenta, cuando se comparan las tasas en estudios de vigilancia epidemiológica sucesivos realizados en España entre 1996 y 2002 (4, 11, 12).

Se sabe que las tasas de resistencia a los distintos betalactámicos aumentan o disminuyen en paralelo a la resis-

**Tabla 3. Distribución de las CMI de los betalactámicos probados frente a *H. influenzae*. Número de cepas inhibidas (porcentaje acumulado) a las concentraciones señaladas. La CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> se destacan en cursiva y subrayado.**

|   | CMI (mg/l) |                |               |                 |                |                |                |                |                |               |                |
|---|------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
|   | ≤0,01      | 0,03           | 0,06          | 0,12            | 0,25           | 0,5            | 1              | 2              | 4              | 8             | ≥16            |
| <i>H. influenzae</i> no productor de betalactamasas (n = 122) |            |                |               |                 |                |                |                |                |                |               |                |
| Ampicilina  |            | 5 (4)          | 4 (7)         | 24 (27)         | <u>44 (63)</u> | 11 (72)        | <u>30 (97)</u> | 2 (98)         | 2 (100)        |               |                |
| Amoxicilina-ác. clav.   |            | 6 (5)          | 3 (7)         | 24 (27)         | <u>47 (66)</u> | 11 (75)        | <u>27 (97)</u> | 2 (98)         | 2 (100)        |               |                |
| Cefaclor  |            | 2 (2)          |               | 5 (6)           | 9 (13)         | 30 (38)        | <u>1 (68)</u>  | 23 (87)        | <u>14 (98)</u> | 2 (100)       |                |
| Cefuroxima  |            | 4 (3)          |               | 11 (12)         | 31 (38)        | <u>42 (72)</u> | 21 (89)        | <u>11 (98)</u> | 2 (100)        |               |                |
| Cefixima  | 11 (9)     | <u>83 (77)</u> | 13 (88)       | <u>15 (100)</u> |                |                |                |                |                |               |                |
| Cefpodoxima   | 9 (7)      | <u>52 (50)</u> | 11 (59)       | <u>38 (90)</u>  | 12 (100)       |                |                |                |                |               |                |
| <i>H. influenzae</i> productor de betalactamasas (n = 28)     |            |                |               |                 |                |                |                |                |                |               |                |
| Ampicilina  |            |                |               |                 |                |                |                | 2 (7)          | 8 (36)         | <u>9 (68)</u> | <u>9 (100)</u> |
| Amoxicilina-ác. clav.   |            |                |               |                 | 2 (7)          | 6 (29)         | <u>16 (86)</u> | <u>4 (100)</u> |                |               |                |
| Cefaclor  |            |                |               |                 |                | 8 (29)         | <u>8 (57)</u>  | 9 (89)         | <u>3 (100)</u> |               |                |
| Cefuroxima  |            |                |               | 1 (4)           | 11 (43)        | <u>11 (82)</u> | <u>5 (100)</u> |                |                |               |                |
| Cefixima  | 3 (11)     | <u>21 (86)</u> | <u>2 (93)</u> | 2 (100)         |                |                |                |                |                |               |                |
| Cefpodoxima   | 1 (4)      | <u>16 (61)</u> | 2 (68)        | <u>9 (100)</u>  |                |                |                |                |                |               |                |

tencia a la penicilina (20), lo cual sugiere que ésta es un buen marcador para la resistencia a las cefalosporinas orales, pero no para la amoxicilina en el caso de *S. pneumoniae* (8). Así, al analizar los resultados del estudio de la influencia de la sensibilidad a la penicilina en la actividad de los otros compuestos probados (Tabla 2), se observa una mayor disminución de las tasas de sensibilidad a las cefalosporinas orales que a la amoxicilina cuando se comparan las cepas con resistencia intermedia a la penicilina con las cepas sensibles a ésta, y en el grupo de las cepas resistentes a la penicilina se llega a una tasa de sensibilidad muy baja para la amoxicilina y del 0% para las cefalosporinas estudiadas. Sin embargo, el comportamiento de las cefalosporinas es diferente entre sí con respecto a su actividad intrínseca. Mientras la CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> de la cefpodoxima son iguales a las de la amoxicilina frente a los neumococos sensibles y con resistencia intermedia (0,03 y 0,06 mg/l, y 1 y 4 mg/l, respectivamente), son más bajas para la cefpodoxima frente a los neumococos resistentes a la penicilina (2 y 4 mg/l vs. ≤8 y ≥8 mg/l). Las CMI<sub>90</sub> de cefaclor y cefixima son ≥16 mg/l para los neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina. La cefuroxima tiene unos valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> intermedios entre los de los compuestos estudiados con mayor (amoxicilina y cefpodoxima) y menor (cefaclor y cefixima) actividad intrínseca.

La situación es diferente cuando se trata de *H. influenzae*. La tasa de producción de betalactamasas fue del 18,6%,

similar a lo comunicado por otros grupos (4), descartando la actividad de la ampicilina frente a estas cepas. Todas las cefalosporinas y amoxicilina-ácido clavulánico resultan activas frente a todas las cepas, ya sean productoras o no de betalactamasas. Se halló un 3% de cepas no productoras de betalactamasas no sensibles a la ampicilina, en consonancia con lo comunicado por otros grupos (4). El hecho de que estas cepas sean sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico no se debe, lógicamente, a la presencia del ácido clavulánico sino al valor del punto de corte de sensibilidad, que es ≤1 mg/l para la ampicilina mientras que para amoxicilina-ácido clavulánico es ≤4 mg/ml (15). Con respecto a la actividad intrínseca, la cefpodoxima y la cefixima resultaron las más activas, con una CMI<sub>90</sub> ≤0,12 mg/l, seguidas de la cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico, con una CMI<sub>90</sub> de 1-2 mg/l, y el cefaclor con una CMI<sub>90</sub> de 4 mg/l.

En conclusión, de los betalactámicos estudiados, la cefpodoxima y la cefixima presentaron la mayor actividad intrínseca frente a *H. influenzae*, mientras que frente a *S. pneumoniae* ésta correspondió a la amoxicilina y la cefpodoxima. Mientras que el 100% de los aislamientos de *H. influenzae* fueron sensibles a las cefalosporinas orales y a amoxicilina-ácido clavulánico, el aumento de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* disminuyó en mayor grado la actividad de la cefixima, el cefaclor y la cefuroxima que la de la amoxicilina y la cefpodoxima. Estos hechos pueden ser importantes ante la variabilidad a lo largo del tiempo de las tasas de resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae*.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. J. García de Lomas, por la revisión crítica del artículo. Este estudio estuvo subvencionado por Sankyo Pharma GmbH, Munich, Alemania.

**Correspondencia:** Dra. M<sup>a</sup> Luisa Gómez-Lus, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid. Tfno: 91-3941509; Fax: 91-3941511; e-mail: mglus@med.ucm.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Roblas, R., Granizo, J.J., Soriano, F. *Pharmacodynamics of antibiotics in otitis media*. Med Clin (Barc) 2000; 115: 70-72.
2. García-Rodríguez, J.A., Muñoz, J.L. *Etiología de la infección respiratoria*. Med Clin Monogr (Barc) 2004; 5: 2-5.
3. Barberán, J., Giménez, M.J., Aguilar, L., Prieto, J. *Scientific evidence and global conception of empirical treatment of lower respiratory tract infections in the community*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 317-324.
4. Pérez Trallero, E., García de la Fuente, C., García Rey, C., Baquero, F., Aguilar, L., Dal Ré, R., García de Lomas, J., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
5. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 959-964.
6. Marco, F., García de Lomas, J., García Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., Fernández-Mazarrasa, C., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,730 Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3226-3228.
7. García-Rodríguez, J.A., Baquero, F., García de Lomas, J., Aguilar, L. *Antimicrobial susceptibility of 1,422 Haemophilus influenzae isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of a 1-year (1996-97) multicenter surveillance study*. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Infection 1999; 27: 265-267.
8. Prieto, J., Calvo, A., Gómez-Lus, M.L. *Antimicrobial resistance: A class effect?* J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 7-12.
9. Casal, J., Fenoll, A., Vicioso, M.D., Muñoz, R. *Increase in resistance to penicillin in pneumococci in Spain*. Lancet 1989; i: 735.
10. Fenoll, A., Asensio, G., Jado, I. y cols. *Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 13-19.
11. Baquero, F., García-Rodríguez, J.A., García 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; 43: 357-359.
12. Pérez Trallero, E., Fernández Mazarrasa, C., García Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., García de Lomas, J., Baquero, F., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
13. Pallarés, R., Fenoll, A., Liñares, J., The Spanish Pneumococcal Infection Study Network. *The epidemiology of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and the clinical relevance of resistance to cephalosporins, macrolides and quinolones*. Int J Antimicrob Agents 2003; 22 (Suppl. 1): S15-S24.
14. Clinical Laboratory Standards Institute. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, 7th ed.* CLSI document M7-A7. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa 2006.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 15th informational supplement.* CLSI/NCCLS document M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA 2005.
16. Fenoll, A., Martín Bourgon, 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.
17. Calvo, A., Amores, R., Valero, E., Fuentes, F., Gómez-Lus, M.L., Prieto, J., Working Group for the Study of Cefpodoxime. *Activity of oral antibiotics against respiratory tract pathogens in Spain*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 436-443.
18. Felmingham, D., Gruneberg, R.N. *The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 191-203.
19. Jacobs, M.R., Felmingham, D., Appelbaum, P.C., Gruneberg, R.N., The Alexander Project Group. *The Alexander Project 1998-2000: Susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 229-246.
20. Pottumarthy, S., Fritsche, T.R., Jones, R.N. *Comparative activity of oral and parenteral cephalosporins tested against multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2003)*. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51: 147-150.