

Original

Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*: serotipos y sensibilidad a los antimicrobianos en un Área Sanitaria de Galicia

F. Pardo Sánchez, M.L. Pérez del Molino Bernal, P.A. Romero Jung, L. Martínez Lamas y B. Regueiro García

*Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela,
Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela*

RESUMEN

En el Área Sanitaria de Santiago de Compostela, durante un periodo de tres años (2004-2006) se estudiaron 218 cepas de *Streptococcus pneumoniae* productoras de enfermedad invasiva (10 LCR, 133 hemocultivos, 7 líquidos pleurales, 9 úlceras corneales y 59 de vías respiratorias bajas), para conocer los serotipos predominantes y la sensibilidad antimicrobiana. Un 77,1% de las cepas procedían de adultos y un 22,9% de niños. Se encontraron 33 serotipos diferentes, seis de los cuales se aíslan con una frecuencia superior al 5%, y son, por orden decreciente, el 19 (16,97%), el 3 (11,46%), el 1 (10,55%), el 14 (10,55%), el 23 (6,88%) y el 6 (6,88%). En muestras de LCR predomina el serogrupo 19 y en hemocultivos el 19, el 1, el 14 y el 3. De las 218 cepas, un 63,76% fueron sensibles a todos los antibióticos. Los fenotipos de no sensibilidad más frecuentes fueron a la eritromicina (24,31%) y la penicilina (18,34%). Ambos fenotipos se asocian a los serotipos 19, 14 y 6. La sensibilidad a la cefotaxima fue del 99,5%. La resistencia al levofloxacino fue del 0,9%. No hemos encontrado resistencias a la vancomicina.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* – Serogrupo/serotipo – Resistencias

Invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae*: serotypes and antimicrobial susceptibility in a Health Care Area in Galicia

SUMMARY

In the Health Care Area of Santiago de Compostela, during three years (2004-2006), we studied 218 *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease (10 CSF, 133 blood culture, 7 pleural fluid, 9 corneal ulcer and 59 lower respiratory tract), to determine the predominant serotypes and antimicrobial susceptibility. 77.1% of the isolates were from adults and 22.9% from pediatric patients. There were 33 different serotypes, six of them occurring in more than 5% of cases, in decreasing order: 19 (16.97%), 3 (11.46%), 1 (10.55%), 14 (10.55%), 23 (6.88%) and 6 (6.88%). The predominant serogroup in CSF was 19 and in blood culture predominant serogroups were 19, 1, 14 and 3. 63.76% of the isolates were susceptible to all antibiotics tested. The most frequent resistance phenotypes were to erythromycin (24.31%), followed by penicillin (18.34%). Both phenotypes were associated with serotypes 19, 14 and 6. The resistance to levofloxacin was 0.9% and 0.5% to cefotaxime. We did not find any vancomycin resistance.

Key words: *Streptococcus pneumoniae* – Serogroup/serotype – Resistance

INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por *Streptococcus pneumoniae* representan un serio problema de salud pública, sobre todo en los niños menores de 2 años y en los pacientes de edad avanzada. Este microorganismo es el agente etiológico más frecuente en la neumonía extrahospitalaria, la bacteriemia con o sin endocarditis, la sinusitis y la otitis media aguda (1, 2). En España, en adultos y adolescentes es la segunda causa de meningitis bacteriana después de *Neisseria meningitidis*, y es el agente causal más frecuente de meningitis en las personas mayores de 30 años.

La sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos ha cambiado a lo largo del tiempo, y presenta una clara variabilidad geográfica. En España, desde mediados de los años 1990 el número de aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina y resistencia a los macrólidos ha aumentado hasta llegar a cifras del 50% en algunas zonas (3, 4). Al mismo tiempo han ido apareciendo cepas multirresistentes, debido en parte al uso inadecuado de los antibióticos o a un elevado consumo de ellos (5-7). El conocimiento de las resistencias a los antimicrobianos de *S. pneumoniae* en una zona geográfica determinada (8, 9) es de gran importancia para el establecimiento de protocolos de terapia empírica para el tratamiento de meningitis, neumonías adquiridas en la comunidad e infecciones de vías respiratorias bajas.

La introducción en España, a partir del mes de junio del año 2001, de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (VNC7v, *Prevenar*[®], Wyeth), que incorpora los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, así como la previsión de la comercialización de una nueva vacuna decavalente, han hecho que se convierta en práctica habitual la vigilancia de los serogrupos y las resistencias de las cepas productoras de enfermedad invasiva, con objeto de recoger la información necesaria para actuar de manera preventiva frente a las infecciones producidas por *S. pneumoniae*. Un mejor conocimiento en nuestro medio de la epidemiología de la infección neumocócica y de la eficiencia de la inmunización permitirá determinar la necesidad de incluir la vacuna en el calendario de inmunizaciones sistemáticas (10).

Por estos motivos, el objetivo de este estudio ha sido analizar durante un periodo de tres años (2004-2006) los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva y su relación con los patrones de resistencia a los antimicrobianos en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela (459.180 habitantes).

MATERIALES Y MÉTODOS

Durante los años 2004, 2005 y 2006 se recogieron, en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Univer-

sitario de Santiago de Compostela, 218 cepas causantes de enfermedad invasiva. Se consideró enfermedad neumocócica invasiva cuando el aislamiento de *S. pneumoniae* se realizó en material orgánico normalmente estéril. De los 218 aislamientos, 10 procedían de LCR, 133 de hemocultivos, 7 de líquidos pleurales, 9 de úlceras corneales y 59 de vías respiratorias bajas. En el caso de las muestras de origen respiratorio se incluyeron lavados broncoalveolares con recuento $\geq 10^4$ UFC/ml, cepillados bronquiales mediante catéter telescópico con recuento $\geq 10^3$ UFC/ml y aspirados traqueobronquiales de pacientes sometidos a ventilación mecánica con recuento $\geq 10^5$ UFC/ml (11).

En pacientes con más de un aislamiento, sólo se incluyó en el estudio una cepa.

Se confirmó que todos los aislamientos fuesen *S. pneumoniae* por morfología de la colonia y hemólisis alfa en agar sangre, sensibilidad a la optoquina y solubilidad en sales biliares. La serotipificación se realizó mediante la reacción de la cápsula de Neufeld, utilizando 46 antiseros suministrados por el Statens Serum Institut (Copenhague), en el Laboratorio de Referencia de Neumococos (Instituto de Salud Carlos III, Madrid).

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de penicilina, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima, vancomicina y levofloxacino se obtuvieron por el método de dilución en agar (12), y la interpretación de los resultados se hizo de acuerdo con los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (13).

Para la comparación de datos en relación a la resistencia de los antibióticos se utilizó el test exacto de Fisher ($p < 0.05$).

RESULTADOS

De las 218 cepas de *S. pneumoniae* (72 en el año 2004, 73 en 2005 y otros 73 en 2006), 50 (22,9%) procedían de pacientes con edad inferior a 15 años (de ellos, el 82% menores de 5 años) y 168 (77,1%) de adultos. Esto indica una tasa de incidencia de 15,68, 15,90 y 15,90 casos/100.000 para los años 2004, 2005 y 2006, respectivamente.

En la Tabla 1 puede verse el porcentaje de aislamientos en cada tipo de muestra en los diferentes grupos de edad. En LCR se aislaron 10 cepas (4,6%), en hemocultivos 133 (61,0%), en úlceras corneales 9 (4,1%), en líquidos pleurales 7 (3,2%) y en vías respiratorias bajas 59 (27,1%).

La Tabla 2 presenta la sensibilidad de los aislamientos de *S. pneumoniae* a los antibióticos estudiados. El 18,34% de las cepas fueron no sensibles a la penicilina, el 0,5% a la cefotaxima, el 24,31% a la eritromicina, el 3,21% al cloranfenicol, el 16,4% a la tetraciclina y el 0,9% al levoflo-

Tabla 1. Distribución de aislamientos de *S. pneumoniae* por edad y tipo de muestra.

	<2	2-5 años	5-15 años	15-65 años	>65 años	Total, N (%)
LCR	2	1	0	4	3	10 (4,58)
Córnea	1	0	0	1	7	9 (4,12)
Hemocultivos	13	12	6	53	49	133 (61,90)
Líquido pleural	0	1	1	3	2	7 (3,21)
Vías respiratorias bajas	7	4	2	21	25	59 (27,06)
Total	23	18	9	82	86	218 (100)

Tabla 2. Actividad *in vitro* de antibióticos frente a aislamientos de *S. pneumoniae*.

Antibiótico	Rango CMI (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Niños (N=50)			Adultos (N=168)			Total (N=218)		
			S N (%)	I N (%)	R N (%)	S N (%)	I N (%)	R N (%)	S N (%)	I N (%)	R N (%)
Penicilina	0,015-2	1	40 (80)	9 (18)	1 (2)	140 (83,3)	26 (15,4)	2 (1,19)	180 (82,56)	35 (16,05)	3 (1,37)
Cefotaxima	0,015-1	1	50 (100)	–	–	167 (99,4)	1 (0,59)	–	217 (99,54)	1 (0,45)	–
Eritromicina	0,06->128	>128	31 (62)	1 (2)	18 (36)	134 (79,76)	–	34 (20,23)	165 (75,68)	1 (0,45)	52 (23,85)
Cloranfenicol	1-32	4	49 (98)	–	1 (2)	162 (96,42)	–	6 (3,57)	211 (96,78)	–	7 (3,21)
Tetraciclina	0,12-64	64	37 (74)	1 (2)	12 (24)	143 (85,1)	1 (0,59)	24 (14,28)	180 (82,56)	2 (0,91)	36 (16,5)
Levofloxacino	1-32	1	50 (100)	–	–	166 (98,8)	–	2 (1,19)	216 (99,08)	–	2 (0,91)
Vancomicina	0,12-0,5	0,5	50 (100)	–	–	168 (100)	–	–	218 (100)	–	–

xacino. Todas las cepas fueron sensibles a la vancomicina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niños y adultos en la no sensibilidad a la penicilina ($p=0.14$); sí las hubo en el caso de la eritromicina ($p=0.006$) y la tetraciclina ($p=0.03$).

La distribución de los serogrupos/serotipos de *S. pneumoniae* por tipo de muestra se observa en la Tabla 3. Pudieron serotipificarse un 96,78% de las cepas y se encontraron 33 serotipos diferentes, seis de ellos aislados con una frecuencia superior al 5% y que representan el 55,96% de los aislamientos; estos serotipos son, por orden decreciente de frecuencia, el 19 (16,97%), el 3 (11,46%), el 1 (10,55%), el 14 (10,55%), el 23 (6,88%) y el 6 (6,88%).

El 50% de los aislamientos procedentes de LCR correspondieron al serotipo 19. En hemocultivos, los serogrupos más frecuentes fueron el 19, el 1, el 14 y el 3 (15,79%, 14,29%, 14,29% y 12,78%, respectivamente).

El porcentaje de aislamientos de serotipos vacunales (VNC7v), serotipos relacionados con la vacuna y serotipos no vacunales durante los tres años del estudio se representa en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se indican los fenotipos de no sensibilidad y los serotipos en que se identificaron. De las 218 cepas aisladas, el 63,76% (139 cepas) fueron sensibles a todos los antibióticos. El fenotipo de no sensibilidad más frecuente fue a la eritromicina, con el 24,31% (53 cepas), perteneciendo el 77,27% de estas cepas a tres serotipos (45,2%

al serotipo 19, 22,64% al 6 y 9,43% al 14). Le sigue en frecuencia el fenotipo de no sensibilidad a la penicilina con un 18,34% (40 cepas). Un 47,5% de las cepas no sensibles a la penicilina pertenecen al serotipo 14, un 22,5% al serotipo 19 y un 12,5% al serotipo 6.

Un 8,25% de los aislamientos (18 cepas) fueron no sensibles a la penicilina y a la eritromicina. Un 8,72% de las cepas presentaron un patrón de multirresistencia, siendo el fenotipo predominante el de no sensibilidad a la penicilina-eritromicina y la tetraciclina. Los fenotipos más frecuentes en relación con los diferentes grupos de edad se relacionan en la Tabla 6.

DISCUSIÓN

Es un hecho conocido que la enfermedad neumocócica invasiva incide en las edades extremas de la vida, afectando sobre todo a niños y personas de edad avanzada (14). En España, hasta finales de los años 1990 existían datos insuficientes sobre este aspecto, que hacían suponer que la incidencia de meningitis y de otras formas de enfermedad neumocócica invasiva era baja. La aparición de la vacuna conjugada heptavalente, altamente eficaz en la protección de las formas invasivas en niños desde los dos meses de edad, ha estimulado a diversos grupos de investigadores a realizar estudios en la población española. En el Área Sanitaria de Santiago de Compostela, las tasas de incidencia glo-

Tabla 3. Distribución de serotipos por muestra.

Serotipo	Sangre	LCR	Córnea	Líquido pleural	Vías respiratorias bajas	Total, N (%)
1	19			3	1	23 (10,55)
2	1					1 (0,45)
3	17		1		7	25 (11,46)
4	4				3	7 (3,21)
5	2					2 (0,91)
6A	5	2			5	12 (5,50)
6B	2				1	3 (1,37)
7	10	2			1	13 (5,96)
7F	5				2	7 (3,21)
8	2					2 (0,91)
9N	4				2	6 (2,75)
9V	5		1			6 (2,75)
10A	2	1				3 (1,37)
11			1			1 (0,45)
12	2					2 (0,91)
13					1	1 (0,45)
14	19		1		2	23 (10,55)
15A	2				1	2 (0,91)
15B					2	2 (0,91)
16					1	1 (0,45)
17	1				1	2 (0,91)
18C	1					1 (0,45)
19A	14	1		1	5	21 (9,63)
19F	7	4	1		4	16 (7,33)
22	2					2 (0,91)
23A				1		1 (0,45)
23B					1	1 (0,45)
23F	4				9	13 (5,96)
24	1				2	3 (1,37)
28			1			1 (0,45)
34			2			2 (0,91)
35B					1	1 (0,45)
35F				1		1 (0,45)
NT	2		1		7	10 (4,5)
Total	133	10	9	7	59	218

bal de la enfermedad neumocócica invasiva se han mantenido constantes a lo largo de los tres años del estudio (15,68-15,90 casos/100.000 habitantes), y casi triplican la tasa de incidencia de enfermedad neumocócica invasiva estimada en España en la población general (15).

En la edad pediátrica las tasas varían mucho de unos países a otros, e incluso de una región a otra dentro de un mismo país. Hay pocos datos publicados en España y casi todos presentan cifras inferiores a las nuestras (16, 17). En nuestra zona encontramos que en los pacientes menores de 15 años la tasa de incidencia es de 29,13 casos/100.000 habitantes, y en el grupo de menores de 5 años la tasa alcanza los 82,59 casos/100.000 habitantes. Sólo Calbó y cols. (18) citan una tasa superior en el Área de Salud de Tarrasa. El grupo de pacientes de edad comprendida entre 15 y 64 años es el que presenta una menor tasa de incidencia (8,95

casos/100.000 habitantes), y en el de los mayores de 65 años la tasa es de 29,71 casos/100.000 habitantes.

Las elevadas morbilidad y mortalidad de esta enfermedad, favorecidas por la alta prevalencia de portadores nasofaríngeos y el incremento de las cepas multirresistentes, crearon la necesidad de una vacuna efectiva. En la actualidad, la única vacuna conjugada disponible es la VNC-7v. Nosotros no disponemos de tasas de incidencia anteriores a la utilización de la vacuna, y además hay que tener en cuenta que la cobertura vacunal es anárquica y basada en criterios individuales, y que no ha habido un seguimiento poscomercialización efectivo de la evolución de esta enfermedad. Los únicos datos disponibles en Galicia indican que la cobertura vacunal con dos dosis de vacuna es de alrededor del 50% al 53% en los nacidos en el año 2004, y del 54% en los nacidos en 2005 (datos suministrados por la

Tabla 4. Distribución de serotipos vacunales, serotipos relacionados y serotipos no vacunales en pacientes pediátricos y adultos durante los años de estudio.

Serotipos	2004		2005		2006		2004-2006		Total (%)
	Niños (%)	Adultos (%)	Niños (%)	Adultos (%)	Niños (%)	Adultos (%)	Niños (%)	Adultos (%)	
Vacunales	8 (53,33)	20 (33,9)	4 (26,66)	18 (31,03)	4 (20)	16 (31,37)	16 (32)	54 (32,14)	70 (32,11)
Relacionados	3 (20)	10 (16,94)	7 (46,66)	11 (18,96)	6 (30)	4 (7,84)	16 (32)	25 (14,88)	41 (18,8)
No vacunales	4 (26,66)	29 (49,15)	4 (26,66)	29 (50)	10 (50)	31 (60,78)	18 (36)	89 (52,97)	107 (49,08)
Total	15	59	15	58	20	51	50	168	218

Tabla 5. Fenotipos de resistencia según serogrupo/serotipo.

	Nº cepas (%)	Serotipo (nº cepas)
Sensibles a todos los antibióticos	139 (63,76)	3 (25), 1 (23), 7 (20), 23 (11), 19 (10), 9N y NT (6), 4 (5), 6A (3), 10A (3), 24 (3), 14 (3), 34 (2), 22 (2), 17 (2), 8 (2), 12 (2), 5 (2), 15B (2), 18C (1), 2 (1), 16 (1), 13 (1), 35F (1), 28 (1), 11 (1)
Resistentes a la penicilina	40 (18,34)	14 (19), 19 (9), 6 (5), 9 (4), 15 (2), 23 (1)
Resistentes a la eritromicina	53 (24,31)	19 (24), 6 (12), 14 (5), 9 (3), 15 (3), 23 (3), NT (3)
Resistentes a la penicilina y la eritromicina	18 (8,25)	19 (6), 6 (5), 14 (4), 15 (2), 9 (1)
Resistentes a la penicilina, la eritromicina y la cefotaxima	1 (0,45)	19 (1)
Resistentes a la penicilina, la eritromicina y la tetraciclina	15 (6,88)	19 (5), 6 (4), 14 (3), 15 (2), 9 (1)
Resistentes a la penicilina, la eritromicina, la tetraciclina y el cloranfenicol	4 (1,8)	14 (3), 6 (1)

Dirección Xeral de Saúde Pública de la Xunta de Galicia). Los serogrupos/serotipos que causan enfermedad invasiva varían en el tiempo, la zona geográfica, la edad y el tipo de infección. Hay autores que consideran que la utilización de diferentes protocolos diagnósticos y la facilidad para hacer hemocultivos pueden ser también un factor de influencia tanto en las tasas de incidencia obtenidas como en la incidencia de los serogrupos, lo cual dificulta considerablemente la comparación de unas series con otras (19).

En esta área sanitaria, los serogrupos más frecuentes son el 19, el 3, el 1 y el 14. En los pacientes pediátricos predominan los serogrupos 19, 1, 6 y 23, en orden decreciente, siendo el 19 el mayoritario en meningitis y bacteriemias. El serogrupo 19 es el que se aísla con más frecuencia en los menores de 5 años, y el 1 se aísla en pacientes de edad comprendida entre 5 y 15 años. Hay coincidencia entre nuestros datos y los publicados en otras zonas de España en lo que hace referencia a los serogrupos 19, 6 y 23, que se aíslan también mayoritariamente en Valencia, el País Vasco y Cataluña (3, 17, 20). Sin embargo, llama la atención que en ninguna de estas zonas, excepto en un área de

salud de Barcelona y en Pamplona (18, 21), el serogrupo 1 se encuentre entre los más prevalentes. En Cataluña y el País Vasco, el 14 y el 18 aparecen entre los más frecuentes, mientras que nosotros no aislamos en niños ninguna cepa del serogrupo 18 y la presencia del 14 es anecdótica entre ellos (6%). En los países europeos de nuestro entorno (22, 23) tampoco se aíslan en niños cepas del serogrupo 1 y sí predominan el 14 y el 18, además del 19, el 6 y el 23.

En los adultos, los serogrupos más frecuentes son el 19, el 3, el 14 y el 7. En las bacteriemias predominan el 3 y el 14, y en los casos de meningitis el 19. El predominio del serogrupo 14 es común a todas las series (4, 24).

Un 32,11% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en Santiago de Compostela fueron producidos por serotipos incluidos en la vacuna heptavalente, y si consideramos la existencia de protección cruzada entre serotipos de un mismo serogrupo (fundamentalmente 6B-6A y 19F-19A) esta cifra se eleva al 50,91% (64% en los menores de 15 años). La repercusión de la vacuna en la variación y la frecuencia de aparición de serogrupos es un tema de actualidad, y es de destacar que los serogrupos no vacu-

Tabla 6. Cepas no sensibles a la penicilina y la eritromicina por grupo de edad y serogrupo.

Serogrupo/Edad	Resistentes a la penicilina				Resistentes a la eritromicina				Resistentes a la penicilina y la eritromicina (CMI >2)						
	Intermedias (CMI = 0,12-1)		Resistentes (CMI >2)		Intermedias (CMI = 0,12-1)		Resistentes (CMI >2)		Intermedias (CMI = 0,12-1)		Resistentes (CMI >2)				
	<2	2-5	5-15	>15	<2	2-5	5-15	>15	<2	2-5	5-15	>15			
19	2	1	-	6	-	-	-	1	5	4	1	13	2	1	3
14	1	2	-	14	1	-	-	-	-	-	-	5	-	-	4
6	1	2	-	2	-	-	-	-	-	4	1	6	1	2	2
9	-	-	-	3	-	-	1	-	-	-	-	4	-	-	1
15	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	2
23	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-
NT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-

nales han aumentado en los menores de 15 años, de un 26,66% en el año 2004 a un 50% en el año 2006, probablemente debido a un efecto de reemplazamiento, a la vez que el porcentaje de serotipos vacunales ha disminuido desde el 53,33% hasta el 20% en los mismos años. En los adultos no hay disminución de los serotipos vacunales, pero sí se observa un ligero aumento de los no vacunales. Con la introducción de la nueva vacuna decavalente (que incluirá los serotipos 1, 5 y 7F), en nuestra serie los serotipos vacunales pasarían a ser el 45,87%.

Se han desarrollado programas de vigilancia de las resistencias de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos, tanto nacionales como internacionales, que permiten conocer su evolución. Los cambios en el patrón de resistencias pueden tener como consecuencia que agentes antimicrobianos útiles en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad neumocócica invasiva puedan llegar a no ser eficaces en un futuro próximo.

Actualmente, la no sensibilidad a la penicilina en España muestra una tendencia descendente con respecto a las cifras anteriores a la introducción de la vacuna heptavalente, debido probablemente a que la mayoría de las cepas no sensibles son de los serotipos incluidos en la vacuna (en nuestro caso, el 67% de las cepas no sensibles son de los serotipos 14 y 19). En algunas series españolas (25-27), la no sensibilidad oscila alrededor del 35% y en general es superior a la de las series europeas (24, 28). Nuestra cifra es inferior a éstas y es también menor que la publicada por nosotros en 1991 (29), habiéndose mantenido prácticamente invariable durante el periodo de estudio, con una media del 18,34%. Datos similares se han comunicado en Málaga (30). La falta de sensibilidad en nuestra área es más alta en los niños que en los adultos (21,42% en los menores de 5 años y 17,85% en los mayores de 15 años), pero siempre más baja que la del resto de España. En los años 2004-2005 no se aislaron cepas con resistencia a la penicilina; en el año 2006, la resistencia alcanzó un 4,10%, mientras que en 1991 era del 13,08% (29).

La no sensibilidad a los macrólidos ha aumentado en España desde el 5% en 1988 al 22,5% en 1998, debido sin lugar a dudas a su empleo en sustitución de los betalactámicos para el tratamiento oral de las infecciones de vías respiratorias altas (31), y a un mal consumo de estos antibióticos, y aunque esta tasa varía de unos países a otros la resistencia del neumococo a los macrólidos se ha convertido en un problema en todo el mundo. En Europa, los países mediterráneos tienen tasas de resistencia a la eritromicina más altas que las de los países del norte (32). En Santiago de Compostela, la falta de sensibilidad a la eritromicina ha aumentado desde el 6,92% en 1989 hasta el 24,31%

en la actualidad, y se asocia fundamentalmente a los serogrupos 19 y 6. Los datos actuales son similares a los de otras series publicadas en España (4, 15). En los niños menores de 15 años el porcentaje de resistencia alcanza el 38%, y en los menores de 5 años llega hasta el 40,47%. La corresponsabilidad a la penicilina y la eritromicina se encontró en un 8,25% de los casos y se asocia también a los serogrupos 19 y 6.

En la actualidad, las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima, no plantean problemas de resistencias (4, 15, 25); en nuestra serie, el 99,5% de las cepas fueron sensibles.

La resistencia al levofloxacino permanece en valores muy bajos (0,9%), aunque últimamente se han publicado datos sobre su aumento, posiblemente debido al empleo de dosis o intervalos inadecuados en la administración oral de la quinolona (33), aunque de momento este aumento no parece ser preocupante.

No hemos encontrado ninguna cepa resistente a la vancomicina.

Ante la posibilidad de la distribución universal de la vacuna neumocócica conjugada, es necesario insistir en la conveniencia de realizar una vigilancia tanto clínica como microbiológica para evaluar su eficacia. Será necesario conocer las tasas de incidencia, los serotipos y los fenómenos de reemplazo de éstos en relación con su resistencia a los antimicrobianos, como causa de infección y de enfermedad en cada región. Es posible que a partir de ahora los resultados vayan modificándose por la cada vez más frecuente vacunación neumocócica individual, y pensamos que deberán transcurrir varios años antes de que sea posible evaluar los beneficios y las posibles limitaciones de la vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

- Liñares, J., Gracia, D., Alonso, T. *Streptococcus pneumoniae*: Desarrollo de resistencia a los antibióticos en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989; 1: 53-58.
- Rufo, K.L., Whiley, R.A., Beigthon, D. *Streptococcus*. En: Murray, P.R., Baron, E.J., Tenover, F.C., Tenover, R.H. (Eds.). *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. ASM Press, Washington 1999; 283-296.
- Cantón, E., Montaner, M., Pérez-Bellés, C. y cols. *Serotipos y sensibilidad antibiótica de Streptococcus pneumoniae en niños del área de Valencia y Castellón*. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 412-420.
- Bouza, E., Pintado, V., Rivera, S. y cols., on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). *Nosocomial bloodstream infections caused by S. pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11, 919-924.
- Pérez-Trallero, E., Marimón, J.M., Iglesias, L., Larruskain, J. *Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolates*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1159-1162.
- Albrich, W.C., Monnet, D.L., Harbarth, S. *Antibiotic selection pressure and resistance in Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 514-517.
- Pallarés, R., Fenoll, A., Liñares, J. and the Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). *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: S15-S24.
- Cantón, E., Diosdado, N., Montaner, M., Gobernado, M. y Grupo del Estudio Multicéntrico. *Sensibilidad in vitro a los antibióticos y los serotipos más frecuentes de Streptococcus pneumoniae*. *Estudio multicéntrico*. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18: 45-51.
- Fenoll, A., Asensio, G., Jado, I. y cols. *Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 50 (Suppl. S2): 13-19.
- Kyaw, M.H., Lynfield, R., Schaffner, W. y cols., Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1455-1463.
- Koenig, S.M., Truitt, J.D. *Ventilador-associated pneumonia: Diagnosis, treatment and prevention*. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 637-657.
- Fenoll, A., Martin-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.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically*, 6th ed. Approved standard M7-A6. MIC testing supplementary tables. NCCLS, Wayne, PA, 2003.
- Rahav, G., Toledano, Y., Engelhard, D., Simhon, A., Moses A.E., Sacks, T. *Invasive pneumococcal infections. A comparison between adults and children*. *Medicine (Balt)* 1997; 76: 295-293.
- Oteo, J., Campos, J., Cruchaga, S., Baquero, F., Spanish EARSS Group. *Increase of resistance to macrolides in invasive Streptococcus pneumoniae in Spain (2000-2001)*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 851-854.
- Díez-Domingo, J., Pereiro, I., Morant, A. y cols., Group for the Study of Invasive Diseases. *Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in children in Spain*. *J Infect* 2002; 45: 139-143.
- Iglesias Sánchez, L., Pérez-Yarza, E.G., García-Arenzana, J.M., Valiente Méndez, E., Pérez-Trallero. *Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001)*. *An Pediatr* 2002; 57: 401-407.
- Calbó, E., Díaz, A., Cañadell, E. y cols., on behalf of the Spanish Pneumococcal Infection Study Network. *Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: Early impact of pneumococcal conjugate vaccine*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 867-872.
- Hausdorff, W.P. *Invasive pneumococcal disease in children: Geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution*. *Eur J Pediatr* 2002; 161(Suppl. 2): 135-139.
- Pineda, V., Fontanals, D., Larramona, H., Domingo, N., Antón, J., Segura, S. *Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae in children in an area of Barcelona*. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1251-1256.
- Viguria-Sánchez, N., Bernaola Iturbe, E., Herranz Aguirre, M., Torroba Álvarez, L., Gil-Setas, A. *Infección por Streptococcus pneumoniae en el Área de Salud de Pamplona (1999-2001)*. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 378-386.

22. Clarke, S.C., Jefferies, J.M., Smith, A.J., McMenam, J., Mitchell, T.J., Edwards, G.F.S. *Potential impact of conjugate vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease among children in Scotland.* J Clin Microbiol 2006; 44: 1224-1228.
23. Black, S., Shinefield, H., Cohen, R. y cols. *Clinical effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) against invasive pneumococcal diseases: Prospects for children in France.* Arch Pediatr 2004; 11: 843-853.
24. Reinert, R.R., Haupts, S., Van der Linden, M. y cols. *Invasive pneumococcal disease in adult in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001-2003.* Clin Microbiol Infect 2005; 11: 985-991.
25. Oteo, J., Lázaro, E., De Abajo, F.J., Baquero, F.; Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive Streptococcus pneumoniae strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): Decreasing penicillin resistance in childrens isolates.* J Clin Microbiol 2004; 42: 5571-5577.
26. Buendía, B., Navarro, J.L., Azcona, J.M., Monclús, D., López-Brea, M. *Sensibilidad antibiótica de Streptococcus pneumoniae.* Rev Esp Quimioterap 2007; 20 (Suppl. 1): 216.
27. García-Rey, C., Fenoll, A., Aguilar, L., Casal, J. *Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and Streptococcus pneumoniae resistance in different provinces in Spain.* J Antimicrob Chemother 2004; 54: 465-471.
28. Reinert, R.R., Reinert, S., Van der Linden, M., Cil, M.Y., Al-Lahham, A., Appelbaum, P. *Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae in eight European countries from 2001 to 2003.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2903-2913.
29. Pérez del Molino, M.I., López, J.M., Garea, M.T., Pardo, F. *Resistencias de Streptococcus pneumoniae en Galicia.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1991; 9: 495-497.
30. Granados, E., Gallardo, M.M., Rodríguez, R. y cols. *Estudio de las resistencias de Streptococcus pneumoniae durante siete años.* Rev Esp Quimioterap 2007; 20 (Supl. 1): 217.
31. Viciano, I., García-López, M.V., Mariscal, A. y cols. *Aspectos microbiológicos y clínico-epidemiológicos de los aislados de Streptococcus pneumoniae durante dos años.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 13-17.
32. Schito, G.C., Felmingham D. *Susceptibility of Streptococcus pneumoniae to penicillin, azithromycin and telithromycin (PROTEKT 1999-2003).* Int J Antimicrob Agents 2005; 26: 479-485.
33. Urban, C., Rahman, N., Zhao, X. y cols. *Fluoroquinolone-resistance Streptococcus pneumoniae associated with levofloxacin therapy.* J Infect Dis 2001; 184: 794-798.