

Resistencia antibiótica a los macrólidos en *Streptococcus pneumoniae* en las islas de Gran Canaria y Lanzarote: mecanismos moleculares y relación con serogrupos

Fernando Artiles, Iballa Horcajada-Herrera, Javier Noguera-Catalán, Isabel Álamo-Antúnez, Ana Bordes-Benítez y Bernardo Lafarga-Capuz

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

INTRODUCCIÓN. La resistencia a macrólidos en *Streptococcus pneumoniae* está codificada por los genes *ermB* y *mefA/E*. Nuestro objetivo fue conocer el estado de resistencia a macrólidos, los mecanismos moleculares implicados, la relación con los serogrupos y la coresistencia en las islas de Gran Canaria y Lanzarote.

MÉTODOS. Sobre 261 cepas aisladas durante dos años (2004-2005), se estudiaron los fenotipos de resistencia a macrólidos. Los genes *ermB* y *mefA/E* se detectaron por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

RESULTADOS. La resistencia global a macrólidos fue del 40,6% (106 cepas). El 79,2% (84) de las cepas presentó el fenotipo MLS_B (el 98,8% portó el gen *ermB*), con predominio del serogrupo 19. El 20,8% (22) de las cepas presentó el fenotipo M (el 77,3% portó el gen *mefA/E*), con predominio del serogrupo 14. Destacamos la presencia del fenotipo M (8 cepas, 80%) en cepas invasivas de Lanzarote, todas del serogrupo 14. Se detectaron 7 cepas del serogrupo 19 portadoras de los genes *ermB* y *mefA/E*. La ausencia de coresistencia se relacionó con el serogrupo 14 (66,7%). La coresistencia con penicilina G, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol se relacionó con el serogrupo 19 (36,8%). Dos cepas (0,8%) fueron resistentes a telitromicina.

CONCLUSIÓN. La frecuencia de los mecanismos de resistencia a macrólidos en Canarias es diferente a la del resto de España, en particular en Lanzarote, con un predominio del gen *mefA/E* (80% de las cepas, todas ellas del serogrupo 14).

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Resistencia a macrólidos. Islas Canarias.

Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* on the islands of Gran Canaria and Lanzarote (Spain): Molecular mechanisms and serogroup relationships

BACKGROUND. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* is coded by the *ermB* and *mefA/E* genes. The aim of this study was to determine the status of macrolide-resistance, the molecular mechanisms involved, the serogroup relationships, and the level of co-resistance in *S. pneumoniae* isolates from Gran Canaria and Lanzarote, in the Canary Islands, Spain.

METHODS. Macrolide resistance phenotypes were investigated in 261 *S. pneumoniae* clinical isolates over a two-year period (2004 and 2005). Genotypes were determined by PCR (detection of *ermB* and *mefA/E* genes).

RESULTS. Overall macrolide resistance was 40.6% (106 isolates); 79.2% (84) of resistant isolates presented the MLS_B phenotype (98.8% harbored the *ermB* gene), with a predominance of serogroup 19, and 20.8% (22) presented the M phenotype (77.3% displayed the *mefA/E* gene), all associated with serogroup 14. Worthy of note, the M phenotype was found in 8 invasive isolates from Lanzarote (80%) all from serogroup 14. The *ermB* and *mefA/E* genes were detected in 7 isolates belonging to serogroup 19. Absence of co-resistance was observed most frequently in serogroup 14 (66.7%). Co-resistance with penicillin G, tetracycline, and trimethoprim-sulfamethoxazole was associated with serogroup 19 (36.8%). Two isolates (0.8%) were resistant to telithromycin.

CONCLUSION. The frequency of macrolide resistance mechanisms in the Canary Islands is different from that observed in the rest of Spain, particularly in Lanzarote, where 80% of isolates harbored the *mefA/E* gene and belonged to serogroup 14.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. Macrolide resistance. Canary Islands.

Correspondencia: Dra. I. Horcajada-Herrera.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Gran Canaria.
Dr. Negrín Barranco de la Ballena, s/n.
35010 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: horcajadaherrera@yahoo.es

Manuscrito recibido el 18-9-2006; aceptado el 22-2-2007.

Introducción

Streptococcus pneumoniae participa en múltiples procesos infecciosos tanto invasivos (sepsis, meningitis) como no invasivos (infecciones del tracto respiratorio, conjuntivi-

tis). Es el patógeno bacteriano asociado más frecuentemente a neumonía adquirida en la comunidad. A pesar de las mejoras del tratamiento, se describen tasas de mortalidad de hasta el 20% en pacientes adultos con bacteriemia¹.

Los macrólidos se han considerado durante las últimas décadas una alternativa al uso de las penicilinas para infecciones por este microorganismo. En la actualidad se observa, en nuestro país, un continuo incremento en las resistencias a macrólidos para *S. pneumoniae* (21,4% según datos del European Antimicrobial Resistance Surveillance System [EARSS]²; 31,2% según el estudio PROTEKT³). La comercialización de macrólidos con mejores pautas de administración (claritromicina y azitromicina) ha contribuido en gran medida a su uso generalizado, circunstancia que se asocia al incremento continuado de las resistencias.

La resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae* se debe a tres mecanismos principales: a) metilación del ARN ribosómico 23S en el nucleótido de la diana de la eritromicina, codificado por los genes *erm*; b) bombas de expulsión, codificadas por los genes *mef*; y c) mutación en el ARN ribosómico 23S o en las proteínas ribosómicas L4 o L22⁴. El primer mecanismo, el más frecuente en Europa⁵⁻⁷, se relaciona con resistencia de alto nivel a eritromicina (concentración mínima inhibitoria [CMI] \geq 64 μ g/ml) y otros macrólidos, lincosamidas y estreptograminas tipo B (fenotipo MLS_B). El segundo mecanismo parece ser más frecuente en Norteamérica^{8,9} y se relaciona con resistencia de nivel medio a eritromicina (CMI: 1-32 μ g/ml) y sensibilidad a macrólidos de más de 14 átomos, lincosamidas y estreptograminas B (fenotipo M). El tercer mecanismo es muy poco común. El diferente nivel de resistencia a eritromicina según su mecanismo genético podría generar distintas actitudes y cierta incertidumbre en cuanto a las indicaciones de los macrólidos en *S. pneumoniae* resistentes¹⁰.

Se ha desarrollado una nueva familia de antibióticos para evitar estos mecanismos de resistencia, los ketólidos (telitromicina, cetromicina), relacionados estructural y funcionalmente con los macrólidos. No parecen ser susceptibles a ninguno de los mecanismos citados, debido a su escasa actividad inductiva, aunque se describe alguna cepa resistente a telitromicina relacionada con mutaciones en las proteínas ribosómicas L4 o L22⁴.

El objetivo de nuestro trabajo fue conocer la prevalencia, en Gran Canaria y Lanzarote, de la resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae*, sus mecanismos genéticos de resistencia, su frecuencia relativa, su relación con los serogrupos y la corresponsabilidad asociada, a partir de aislados de muestras clínicas, tanto invasivas como no invasivas, así como conocer el estado de sensibilidad de estas cepas a la telitromicina.

Material y métodos

Aislamientos

Las cepas de *S. pneumoniae* estudiadas se obtuvieron de muestras clínicas recogidas durante dos años (de enero 2004 a diciembre 2005) en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Hospital Universitario Materno-Infantil de Gran Canaria y Hospital General de Lanzarote, que atienden en conjunto una población de 577.502 ha-

TABLA 1. Aislamientos de *S. pneumoniae* por tipo de muestra y grupos de edad (años 2004-2005)

Tipo de muestra	Niños	Adultos	Número total (%)
Sangre	32	44	76 (74,5)
LCR	6	8	14 (13,7)
Líquido pleural	1	6	7 (6,9)
Líquido peritoneal	0	2	2 (2,0)
Líquido articular	0	1	1 (4,0)
LBA	0	1	1 (4,0)
Muestras estériles	39	62	101
Broncoaspirado	4	17	21 (13,1)
Espudo	0	81	81 (50,6)
Exudado ótico	13	2	15 (9,4)
Exudado conjuntival	39	3	42 (26,3)
Absceso	0	1	1 (0,6)
Muestras no estériles	56	104	160

LCR: líquido cefalorraquídeo; LBA: lavado broncoalveolar.

bitantes, incluida la totalidad de la población pediátrica. Las cepas se agruparon en invasivas y no invasivas (tabla 1). Del Hospital General de Lanzarote se estudiaron únicamente cepas invasivas.

Identificación y serogrupado

La identificación de *S. pneumoniae* se llevó a cabo por la observación de colonias alfa hemolíticas umbilicadas en agar sangre y sensibles a optoquina. En casos dudosos se identificó la especie por la determinación de la solubilidad en bilis y la aglutinación con partículas de látex revestidas de antisuero específico (Pneumo-Kit Slidex Test, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). El serogrupo se asignó mediante aglutinación con látex con antisueros específicos (Pneumotest-Latex, Statens Serum Institut, Copenhagen, Dinamarca).

Pruebas de susceptibilidad antibiótica

Para las cepas no invasivas se realizó antibiograma por técnica de difusión en agar según normas del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)¹¹. Los antibióticos incluidos fueron: penicilina G, cefotaxima, eritromicina, clindamicina, levofloxacina, vancomicina, teicoplanina, rifampicina, cloranfenicol, tetraciclina y cotrimoxazol. En los aislados con sensibilidad reducida a eritromicina se midió la CMI para este antibiótico por E-Test® (AB-Biodisk, Solna, Suecia). Para las muestras invasivas se realizó sistemáticamente antibiograma por E-Test® para los antibióticos descritos previamente, además de quinupristina-dalfopristina y linezolid. Los resultados de sensibilidad se informaron siguiendo los criterios descritos por el CLSI. Para telitromicina, las pruebas de sensibilidad se efectuaron por técnica de difusión disco-placa.

Determinación de fenotipos de resistencia a macrólidos

Se realizó según el test de inducción con discos de eritromicina (15 μ g) y clindamicina (2 μ g) separados 20 mm entre sí, en medio de Müller-Hinton con sangre (5%)^{10,12}. Se determinaron cuatro fenotipos posibles de acuerdo con los resultados del test: a) fenotipo S (eritromicina y clindamicina sensibles); b) fenotipo M (eritromicina resistente y clindamicina sensible sin achatamiento del halo de inhibición de la clindamicina); c) fenotipo MLS_B inducible (eritromicina resistente y clindamicina sensible con achatamiento del halo de inhibición de la clindamicina), y d) fenotipo MLS_B constitutivo (eritromicina y clindamicina resistentes, sin ningún tipo de achatamiento de halo de inhibición).

Determinación del mecanismo genético de resistencia a macrólidos

La detección de ADN específico por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los genes de *ermB* y *mefA/E* se realizó según los *primers* y condiciones descritos por Amezaña et al¹².

TABLA 2. Población atendida e incidencia de enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* por islas y por grupos de edad (años 2004-2005)

Islas/grupos de edad	Población atendida	EIN	Número de casos × 100.000 hab.
Gran Canaria	454.462	70	15,4
Lanzarote	123.039	31	25,2
Total	577.502	101	17,5
< 2 años	27.798	25	89,9
3-14 años	119.867	15	12,5
≥ 15 años	429.836	61	14,2

EIN: enfermedad invasiva por neumococo.

Se definió enfermedad invasiva por neumococo (EIN) en todo paciente con aislamiento de *S. pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, líquido articular, líquido pericárdico, lavado broncoalveolar (LBA) o líquido peritoneal. Se definió corresponsabilidad a la detección de resistencia a eritromicina y, al menos, otro tipo de antibiótico no macrólido.

Resultados

En el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2005, se aislaron 275 cepas de *S. pneumoniae* (una cepa por paciente) con significación clínica, 14 de las cuales no se pudieron recuperar, por lo que el estudio se realizó sobre un total de 261 cepas. Bacteriemia (76) y meningitis bacteriana aguda (14) cubrían el 89,2% de los casos de las cepas aisladas a partir de muestras estériles. En las cepas no invasivas, obtenidas exclusivamente en pacientes de la isla de Gran Canaria, predominaron las cepas aisladas a partir de procesos respiratorios (63,5%) (tabla 1).

Se aisló un total de 101 cepas invasivas de *S. pneumoniae*, lo que corresponde con una incidencia global de EIN del 17,5 × 100.000 habitantes. Analizando la incidencia de EIN por grupos de edad, destacamos el grupo de niños menores de 2 años, con una incidencia de 89,9 casos × 100.000 habitantes (tabla 2).

La figura 1 muestra los serogrupos más prevalentes: 19 (23 cepas: 22,8%), 23 (14 cepas: 12,3%) y 14 (12 cepas:

10,7%). Se observaron diferencias de serogrupos entre las islas en EIN: en Lanzarote, el serogrupo 14 fue el más frecuente (25,8%), seguido del 19 (16,1%), 18 y 23 (ambos con 12,9%). Por el contrario, en Gran Canaria los serogrupos más frecuentes fueron el 19 (32,3%), el 6 (12,8%) y el 3 (8,6%) (fig. 2).

El 59,4% de las cepas (155) fue sensible a los macrólidos. No se detectó gen *ermB* ni *mefA/E*, excepto en un caso de bacteriemia por una cepa del serogrupo 8 con CMI para eritromicina de 0,19 µg/ml y repetidamente positivo para el gen *mefA/E*.

El 40,6% de las cepas (106) de *S. pneumoniae* fue resistente a macrólidos.

El 79,2% (84) de las cepas resistentes a macrólidos presentaba fenotipo de resistencia MLS_B constitutivo, con CMI para eritromicina ≥ 64 µg/ml (64 a > 256 µg/ml). En todos los casos se detectó el gen *ermB*, excepto en una cepa del serogrupo 11 con CMI para eritromicina > 256 µg/ml (repetidamente negativa para los genes *ermB* y *mefA/E*). En 7 cepas, además del gen *ermB*, se detectó el gen *mefA/E*, con expresión de tipo MLS_B constitutivo. Todas ellas fueron del serogrupo 19 y se localizaron en la isla de Gran Canaria, sin aparente relación entre los pacientes. En el resto de las cepas con fenotipo MLS_B constitutivo, no se detectó el gen *mefA/E*. No se detectó ninguna cepa con fenotipo MLS_B inducible.

El 20,8% de las cepas (22) con resistencia a macrólidos presentó fenotipo de resistencia M, con CMI para eritromicina ≤ 32 µg/ml (rango de 1 a 32 µg/ml). En 17 cepas (77,3%) se detectó el gen *mefA/E*. En 5 cepas con CMI de 2, 4, 12, 16 y 16 µg/ml, la detección del gen *mefA/E* fue repetidamente negativa. Procedieron de cepas de los serogrupos 14 (dos cepas), 9, 19 y no tipable. En ninguna cepa con fenotipo M se detectó el gen *ermB*.

En la distribución de resistencias a macrólidos por serogrupos, expresaron predominio de fenotipo MLS_B los serogrupos 3, 6, 11, 15, 19 y 23. Por el contrario, el fenotipo M predominó exclusivamente en el serogrupo 14. Destacamos los datos del serogrupo 14, con el 82,1% de cepas resistentes (14 con *mefA/E*, 7 con *ermB* y 2 desconocido); el serogrupo 19, con el 51,8% de las cepas resistentes (27 con *ermB*, 7 con *mefA/E* y 1 desconocido), y el serogrupo 23,

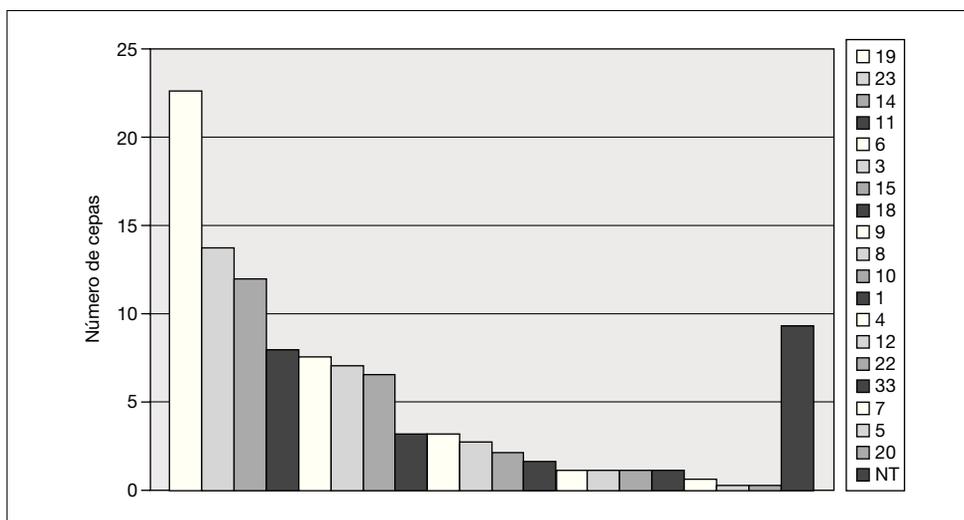


Figura 1. Serogrupos detectados en el total de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* (años 2004-2005). NT: no tipables.

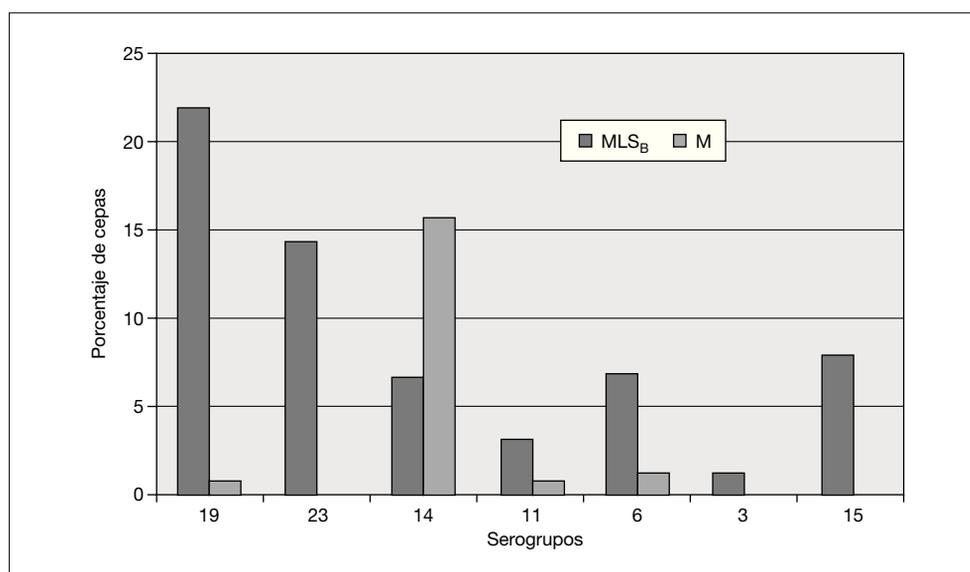


Figura 2. Frecuencia relativa de fenotipos de resistencia en los serogrupos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a macrólidos (años 2004-2005).

TABLA 3. Fenotipos de resistencia a macrólidos en cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* en Gran Canaria y Lanzarote y su relación con serogrupos (años 2004-2005)

Origen	Número de cepas	Número de cepas M-R (%)	Número de cepas MLS _B (%)	Serogrupo (número de cepas)	Número de cepas M (%)	Serogrupo (número de cepas)
Gran Canaria	70	27 (38,6)	21 (77,8)*	19 (12), 6 (4), 3 (1), 9 (1), 10 (1), 15 (1) y 23 (1)	6 (22,2)**	14 (4), 6 (1) y 1 (1)
Lanzarote	31	10 (32,3)	2 (20)	9 (1) y 19 (1)	8 (80)***	14 (8)

*Excepto en una cepa del serogrupo 11 (concentración mínima inhibitoria [CMI] para eritromicina > 256 µg/ml), en todas se detectó el gen *ermB*; en tres cepas del serogrupo 19 se detectaron los genes *ermB* y *mefA/E*.

**En la cepa del serogrupo 1 (CMI para eritromicina = 2 µg/ml) no se detectó el gen *mefA/E*, al igual que en una cepa del serogrupo 14 (CMI para eritromicina = 16 µg/ml).

***En una de las cepas (CMI para eritromicina = 12 µg/ml) no se detectó el gen *mefA/E*.
M-R: resistentes a macrólidos.

con el 43,7% de cepas resistentes (14 con *ermB*). Por el contrario, en el serogrupo 3 tan sólo encontramos un 11,8% de resistencias (2 cepas de 17 con *ermB*) y en el serogrupo 11, el 21% (4 cepas de 19, 3 con *ermB* y 1 con *mefA/E*).

Refiriéndonos únicamente a las 101 cepas invasivas, la distribución de resistencias para los diversos serogrupos por islas se indica en la tabla 3. Para la isla de Gran Canaria, destacamos el predominio del fenotipo MLS_B que implicaba fundamentalmente al serogrupo 19. En Lanzarote predominó el fenotipo M, implicando en exclusiva al serogrupo 14.

El 66,7% de las cepas con resistencia única a macrólidos era del serogrupo 14. El 67,1% de las cepas corresponsistas con penicilina G y cotrimoxazol también pertenecía al serogrupo 14. La combinación más frecuente de corresponsistencia fue con penicilina G, cotrimoxazol y tetraciclina, en el 38,4%, afectando fundamentalmente a los serogrupos 19, 6 y 14. El 50% de las cepas con corresponsistencia para penicilina G y tetraciclina, y el 36,8% de las cepas con la corresponsistencia para penicilina G, cotrimoxazol y tetraciclina, pertenecían al serogrupo 19.

Encontramos 5 cepas (1,9%) resistentes a levofloxacina, de los serogrupos 23 (2 cepas), 6, 11 y 19. Únicamente detectamos 2 cepas (0,8%) resistentes a telitromicina, procedentes de un líquido pleural y un hemocultivo. Ambas ce-

pas poseían el gen *ermB* y pertenecían al serogrupo 19. Además, fueron resistentes a eritromicina, penicilina G, cotrimoxazol y tetraciclina.

Discusión

La técnica de referencia para el serotipado de *S. pneumoniae* es la reacción de *quellung* (prueba de Neufeld); sin embargo, este método es relativamente complicado de realizar y requiere cierto nivel de experiencia, por lo que no se utiliza en los laboratorios asistenciales habituales y se circunscribe a laboratorios de investigación o de referencia. El Statens Serum Institut (Copenhague, Dinamarca) diseñó un test de aglutinación con partículas de látex (Pneumotest Latex Kit) con un 95,5% de correlación con serogrupos comparado con la técnica de referencia¹³. Según esa técnica, el serogrupo más prevalente en Gran Canaria fue el 19 (32,8%), seguido de los serogrupos 6 y 9 (12,8% cada uno). Estos datos en cuanto a frecuencia de serogrupos son similares a los detectados a nivel nacional. Franco-Álvarez et al¹⁴ describen como serogrupos más frecuentes el 19 (15%), el 6 (11%) y el 3 y 23 (6%). Sin embargo, la prevalencia de serogrupos en Lanzarote se distanció de manera llamativa de la media, tanto nacional como de la isla de Gran Canaria, donde el serogrupo más

frecuente es el 14 (25,8%), seguido del 19 (16,1%) y el 3 y 23 (12,9% cada uno). La diversidad y frecuencia de serogrupos es muy variable en el tiempo y por áreas geográficas, de tal manera que en los países mediterráneos, se describe un predominio en EIN de los serogrupos 19, 6, 9, 23, 14 y, en ocasiones, 3 y 18^{15,16}. En los países escandinavos, Reino Unido, Estados Unidos y algunas áreas de Canadá, se describe como más prevalente en EIN el serogrupo 14¹⁷⁻¹⁹. Las razones epidemiológicas del predominio del serogrupo 14 en la isla de Lanzarote nos son desconocidas, pero se puede plantear como hipótesis más plausible la introducción de un clon de este serogrupo en la isla y su expansión en la población. Esto ya fue demostrado por Henriques et al en un estudio colaborativo sobre epidemiología molecular de las EIN con un clon del serogrupo 14 en Suecia²⁰. En las áreas donde predomina este serogrupo, la mayoría de las cepas invasivas pertenecen al clon England⁹⁻¹⁴. El estudio epidemiológico por electroforesis en gel de campos pulsantes (PFGE) y por *Multilocus sequence typing* (MLST) de estas cepas clarificaría la identidad clonal de las mismas.

En nuestro estudio encontramos una tasa de resistencia a macrólidos del 40,6%. En un estudio colaborativo a nivel nacional realizado por García Rey et al a partir de datos de resistencia a neumococo del año 1999, encontraba para la provincia de Las Palmas tasas de resistencia a eritromicina del 42,7%²¹.

Por mecanismos de resistencia, sobre el total de cepas resistentes a eritromicina, el 79,2% se comportó como fenotipo MLS_B y en todas excepto una se detectó gen *ermB*. Morosini et al en un estudio prospectivo a nivel nacional para caracterizar los mecanismos de resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae*, encontraron en un 93,6% de las cepas resistentes el gen *ermB*²². Pérez-Trallero et al encontraron un 95% de cepas resistentes a eritromicina con fenotipo MLS_B, descartando precisamente las cepas de Las Palmas⁶. Es decir, los datos registrados en el total del Estado parecen ser más altos que los referidos para Canarias, situación que se confirma en nuestro estudio. Siete casos con fenotipo MLS_B presentaron al mismo tiempo los genes *ermB* y *mefA/E*, y fueron todos del serogrupo 19. Estos datos ya fueron encontrados por Waites et al en Corea del Sur, donde observaron que el 76% de los aislados resistentes a macrólidos que presentaban el gen *ermB* y el gen *mefA* eran del serotipo 19F²³. Farrell et al, estudiando 1.043 cepas de neumococo resistentes a macrólidos procedentes de 24 países como parte del estudio PROTEKT (1999-2000), encontraron 71 con los genes *ermB*, *mefA* y *msrA*, siendo el 85,5% de los serotipos 19A o 19F²⁴.

Como fenotipo M se expresaron el 20,8% de nuestras cepas resistentes a eritromicina, datos más altos de los hallados a nivel nacional por diversos autores; Morosini et al sólo encuentran un 2,4% de las cepas resistentes con expresión fenotípica M y portadoras del gen *mefA*²²; Pérez-Trallero et al encontraron un 5% de cepas con las mismas características⁶. Sin embargo, en ese trabajo ya se afirmaba que en las cepas remitidas desde Gran Canaria el fenotipo M estaba presente en el 20% de los casos. En nuestro estudio, de las cepas que expresaron resistencia como fenotipo M, en el 77,3% (17/22) se detectó el gen *mefA/E*. En las 5 cepas restantes no se detectó el gen *mefA/E*. A pesar de la alta homología entre los genes *mefA* y *mefE*, es posible que por problemas de sensibilidad o por los *primers*

utilizados, tuviéramos dificultad para detectar genes *mef* distintos del gen *mefA*. Así, en Norteamérica parece predominar el gen *mefE* y en Europa Occidental, el gen *mefA*^{24,25}. En el estudio de McEllistrem et al, de 349 cepas resistentes a eritromicina aisladas en el área metropolitana de Baltimore, un 73,1% fueron portadoras del gen *mefE* y tan sólo un 1,7% del gen *mefA*⁸. Wierzbowski et al en Manitoba (Canadá), en un estudio de cepas resistentes a eritromicina (años 1997-2002), encuentran un 95% de cepas portadoras únicamente del gen *mefE* y un 5% con el gen *mefA*⁹.

Si nos referimos exclusivamente a las cepas causantes de EIN, un aspecto llamativo en nuestro estudio fue el diferente perfil de mecanismo de resistencia a los macrólidos por islas, de tal manera que en Gran Canaria dicho perfil fue el previsible y ya referido por otros autores^{26,27}. Sin embargo, en Lanzarote, aun siendo pocos casos, el perfil de resistencia fue más propio de países anglosajones o nórdicos que de países mediterráneos (incluido el resto de España), con fenotipo M en el 80% de las cepas, todas del serogrupo 14. Excepto una, todas presentaban el gen *mefA/E*. Esta asociación entre fenotipo M, gen *mefA/E* y serogrupo 14, es ampliamente reconocida en la bibliografía especializada^{9,19}.

El perfil de resistencia y corresponsión de nuestras cepas en relación con los serogrupos está de acuerdo con lo referido previamente. La presencia aislada de resistencia a macrólidos se asocia con el serogrupo 14. Littauer et al encontraron que el 92,3% de las cepas con resistencia única a macrólidos pertenecía al serogrupo 14¹⁹; en nuestro estudio fue del 66,7%. La corresponsión con penicilina G y cotrimoxazol, que en nuestro estudio fue del 67,1%, está frecuentemente asociada con el fenotipo M y el serogrupo 14⁹. De la misma manera, la corresponsión con penicilina G, tetraciclina y cotrimoxazol se asocia con el serogrupo 19 (en concreto con el serotipo 19F)²⁵. En nuestro estudio, para el serogrupo 19, los datos obtenidos fueron del 36,8%.

En conclusión, en este trabajo aportamos la situación actual de la resistencia a los macrólidos en las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, aisladas en las islas de Gran Canaria y Lanzarote y su relación con los serogrupos. Se constata una situación diferente a la del resto del país, destacando el papel del fenotipo M en general (20,8%) y en particular en la isla de Lanzarote para cepas causantes de EIN (80%), con una estrecha relación entre fenotipo M, gen *mefA/E* y serogrupo 14. Como hallazgo significativo destacamos la detección de un grupo de cepas del serogrupo 19 con presencia de los genes *ermB* y *mefA/E*. La relación entre serogrupo y corresponsión fue similar a la de otras áreas geográficas.

Agradecimientos

Agradecemos la inestimable colaboración de los técnicos especialistas de laboratorio Laura Cardona Reyes y Dunia Montesdeoca Molina.

Bibliografía

- Whitney C, Farley M, Hadler J, Harrison L, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343:1917-24.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Disponible en: <http://www.rivm.nl/earss/>.

3. Gruneberg RN. Global surveillance through PROTEKT: the first year. *J Chemother.* 2002;14:9-16.
4. Farrell D, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, Felmingham D. In vitro activities of telithromycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* with macrolide resistance due to ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3169-71.
5. Reinert RR, Ringelstein A, Van der Linden M, Yücel M, Al-Lahham A, Schmitz FJ. Molecular epidemiology of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Europe. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1294-300.
6. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García-de-Lomas J, et al. 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;45:3334-40.
7. Farrell D, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50 Suppl 1:39-47.
8. McEllistrem MC, Adams JM, Shutt K, Sanza LT, Facklam RR, Whitney CG, et al. Erythromycin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children 1999-2001. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1-8.
9. Wierzbowski AK, Swedlo D, Boyd D, Mulvey M, Nichol KA, Hoban DJ, et al. Molecular epidemiology and prevalence of macrolide efflux genes *mef(A)* and *mef(B)* in *Streptococcus pneumoniae* obtained in Canada from 1997 to 2002. *J Clin Microbiol.* 2005;49:1257-61.
10. Nuernberger E, Bishai WR. The clinical significance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*: It's all relative. *Clin Infect Dis.* 2004;38:99-103.
11. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 15th informational supplement M100-S15. CLSI, 2005.
12. Amezaga MR, Carter P, Cash P, McKenzie H. Molecular epidemiology of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood and noninvasive sites. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3313-8.
13. Slotved HC, Kalsoft M, Skovsted IC, Kern MB, Espersen F. Simple, rapid latex agglutination test for serotyping of pneumococci (Pneumotest-Latex). *J Clin Microbiol.* 2004;42:2518-22.
14. Franco-Álvarez F, Causse M, Ibarra A, Rodríguez FC, Casal M. *Streptococcus pneumoniae*: resistencia antibiótica y serotipos en un periodo de dos años. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18:217-21.
15. Dicunzo G, Gherardi G, Gertz RE, D'Ambrosio F, Goglio A, Lorino G, et al. Genotypes of invasive pneumococcal isolates recently recovered from Italian patients. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3660-5.
16. Doit C, Loukil C, Geslin P, Bingen E. Phenotypic and genetic diversity of invasive pneumococcal isolates recovered from French children. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2994-8.
17. Shackley F, Knox K, Bowen J, Crook D, Griffiths D, Mayon-White R, et al. Outcome of invasive pneumococcal disease: a UK based study. *Arch Dis Child.* 2000;83:231-3.
18. Gertz R, McEllistrem MC, Boxrud DJ, Li Z, Sakota V, Thompson TA, et al. Clonal distribution of invasive pneumococcal isolates from children and selected adults in the United States prior to 7-valent conjugate vaccine introduction. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4194-216.
19. Littauer P, Sangvik M, Caugant DA, Hoiby EA, Simonsen GS, Sundsfjord A, et al. Molecular epidemiology of macrolide-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected from blood and respiratory specimens in Norway. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2125-32.
20. Henriques B, Kallin M, Örtqvist A, Olsson B, Almela M, Marrie TJ, et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. *J Infect Dis.* 2000;182:833-9.
21. García C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of local variation in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2002;40:159-64.
22. Morosini MI, Cantón R, Loza E, Negri MC, Galán JC, Almaraz F, et al. In vitro activity of telithromycin against Spanish *Streptococcus pneumoniae* isolates with characterized macrolide resistance mechanisms. *J Clin Microbiol.* 2001;45:2427-31.
23. Waites KB, Jones KE, Kim KH, Moser SA, Crystal J, Hollingshead S, et al. Dissemination of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates containing both *erm(B)* and *mef(A)* in South Korea. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5787-91.
24. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Morris L, Buckridge S, Felmingham D. Molecular epidemiology of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* with both *erm(B)*- and *mef(A)*-mediated macrolide resistance. *J Clin Microbiol.* 2004;42:764-8.
25. Hyde TB, Gay K, Stephen DS. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA.* 2001;286:1857-62.
26. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol.* 1998;36:3447-54.
27. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Tract Pathogens. Antimicrobial resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:357-9.