

# Resistencia a antibióticos en 622 *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquido cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000)

Jesús Oteo<sup>a</sup>, Susana Cruchaga<sup>a</sup>, José Campos<sup>a</sup>, Juan A. Sáez-Nieto<sup>a</sup>, Fernando Baquero<sup>b</sup> y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>c</sup>Miembros del Grupo EARSS-España: J.L. Hernández (Hospital de Cruces, Bilbao); J. Lite y J. Garau (Hospital Mútua de Terrassa, Barcelona); D. Fontanals (Corporació Parc Taulí, Barcelona); C. Segura (Laboratorio de Referencia de Catalunya, Barcelona); P. Berdonces (Hospital Galdakao, Vizcaya); O. del Valle-Ortiz (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); I. Wilhelmi (Hospital Severo Ochoa, Madrid); F.J. Vasallo-Vidal (Hospital do Meixoeiro, Vigo); E. Loza (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); P. Peña y A. Gutiérrez-Altes (Hospital La Paz, Madrid); M. García (Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida); G. Megías-Lobón (Hospital General Yagüe, Burgos); C. Martí (Hospital General de Granollers, Barcelona); M.J. Castañares (Hospital San Millán, Logroño); M. Menéndez-Rivas (Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid); P. Bermúdez (Complejo Hospitalario de Pontevedra); R. Moreno (Hospital General de Castellón); I. Buj y M.M. Pérez-Moreno (Hospital Virgen de la Cinta de Tortosa, Tarragona); M. Elia (Hospital General Universitario de Elche, Alicante); F. Merino (Hospital de Soria); M.T. Pérez Pomata (Hospital General Universitario de Guadalajara); A. Tinajas (Hospital General Cristal Piñor, Orense); C. Miranda y M.D. Pérez (Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, Granada); A. Fleites (Hospital General de Asturias, Oviedo); C. Amores (Hospital Básico San Agustín de Linares, Jaén); P. Teno (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); R. Carranza (Hospital General La Mancha-Centro, Ciudad Real); A. Gimeno y R. Jiménez (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); C. Raya (Hospital del Bierzo, León); F. Soriano y R. Fernández-Roblas (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); B. Fernández (Hospital Santa María Nai, Orense); M.F. Brezmes (Hospital Virgen de la Concha, Zamora) y M.T. Cabezas (Hospital de Poniente, Almería).

**INTRODUCCIÓN.** La Unión Europea (UE) fundó en 1998 la European Antimicrobial Resistance Surveillance System (Red Europea para el Control de la Resistencia a Antimicrobianos en Patógenos Invasivos, EARSS). Se presentan los datos de *Streptococcus pneumoniae* obtenidos en España en 2000.

**MÉTODOS.** Participaron 33 hospitales con una cobertura aproximada del 25% de la población española. Cada laboratorio aisló, identificó y estudió la sensibilidad con sus métodos de rutina. El control de calidad fue realizado por UK National External Quality (NEQAS). Se recogieron los datos clínicos, del hospital y servicio en el que se realizó el aislamiento de cada cepa/paciente. Los datos se incorporaron a una base de datos común donde se analizaron y validaron mediante el programa Whonet.5.

**RESULTADOS.** En 622 pacientes se aisló *S. pneumoniae* invasivo. La incidencia total fue de 6,4 casos/ 100.000 habitantes. El 33,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 29,6-37) presentaron sensibilidad disminuida a penicilina (intermedias, 22,2%; resistentes, 10,9%); el 11% fueron no sensibles a cefotaxima (intermedias, 10,1%; resistentes, 0,9%); el 21,1% fueron resistentes a eritromicina. La resistencia a eritromicina fue del 7% en las cepas sensibles a penicilina, y del 46,4% en las no sensibles ( $p < 0,001$ ). En los niños de 4 años o menos, el 51,7% de las cepas no fueron

sensibles a penicilina, frente al 29% en pacientes de más de 4 años ( $p < 0,001$ ). El 2,4% de los aislamientos presentaron una concentración inhibitoria mínima (CIM) para ciprofloxacino superior a 2 mg/l.

**CONCLUSIONES.** La resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* invasivos en España es una de las más elevadas de la UE. La disminución de la sensibilidad a penicilina se asocia significativamente con la pérdida de sensibilidad de cefotaxima y la resistencia a eritromicina. Los niños de 4 años o menos tienen un riesgo significativamente superior que los adultos de infectarse por cepas resistentes a penicilina, cefotaxima y eritromicina.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*. Red Europea para el Control de la Resistencia a Antimicrobianos en Patógenos Invasivos (EARSS). Antibióticos.

Antibiotic resistance of 622 *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood and cerebrospinal fluid in 33 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000)

**INTRODUCTION.** In 1998 the European Union founded the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) for the control of antimicrobial resistance in invasive pathogens. This report present the results obtained for *S. pneumoniae* in the year 2000 in Spain.

**METHODS.** Participants included 33 hospitals covering approximately 25% of the Spanish population. The

Correspondencia: Dr. J. Campos.  
Centro Nacional de Microbiología.  
Instituto de Salud Carlos III.  
Ctra. Pozuelo a Majadahonda.  
28220 Majadahonda. Madrid. España.  
Correo electrónico: jcamps@isciii.es

Manuscrito recibido el 02-04-2002; aceptado el 08-07-2002.

**laboratories carried out isolation, identification and sensitivity studies with their usual methods. Quality control was performed by the UK National External Quality Assurance Scheme (NEQAS). A form was filled out with clinical information on the patient and data on the hospital, department and specimen isolated. This information was entered in a central database for analysis and validation by the Whonet.5 program.**

**RESULTS.** Invasive *S. pneumoniae* was isolated in 622 patients. Overall incidence was 6.4 cases/ 100,000 inhabitants. Among the strains isolated, 33.1% (CI 95%: 29.6-37) showed resistance to penicillin (22.2% intermediate; 10.9% resistant); 11% showed resistance to cefotaxime (10.1% intermediate; 0.9% resistant); and 21.1% were resistant to erythromycin. Erythromycin resistance was 7% in penicillin-sensitive strains and 46.4% in penicillin-resistant strains ( $p < 0.001$ ). A total of 51.7% of strains were resistant to penicillin in children  $\leq 4$  years old, as compared to 29% in patients  $> 4$  years old ( $p < 0.001$ ). A ciprofloxacin MIC  $> 2$  mg/L was found for 2.4% of isolates.

**CONCLUSIONS.** Penicillin resistance in invasive *S. pneumoniae* in Spain is among the highest in the European Union. The decrease in sensitivity to penicillin was significantly associated with cefotaxime and erythromycin resistance. Children  $\leq 4$  years old have a significantly higher risk than adults of acquiring infection with strains resistant to penicillin, cefotaxime and erythromycin.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Antibiotics.

## Introducción

La resistencia a antimicrobianos en algunos de los patógenos bacterianos más prevalentes en seres humanos es un problema de salud pública que se está agudizando en los últimos años, siendo España uno de los países europeos más afectados. La vigilancia epidemiológica es necesaria para su control<sup>1</sup>, ya que el conocimiento detallado de este problema, tanto local, nacional como internacional, debe ser el primer paso para la toma de decisiones que ayuden a su contención. En 1998 se celebró en Copenhague<sup>2</sup> una reunión de expertos europeos acerca de la llamada "amenaza microbiana" en la que se concluyó, entre otras cuestiones, que el consumo inadecuado de antibióticos es una de las causas fundamentales en el desarrollo de resistencias frente a ellos y que, hasta ese momento, no existían mecanismos eficaces para controlar su aparición y diseminación. Durante el año 2001 han tenido lugar dos nuevas reuniones europeas en Visby (Suecia) y Bruselas cuyo objetivo ha sido la resistencia a antibióticos.

En 1998, la V Dirección General de la Unión Europea (UE) (Dirección General encargada de la salud) fundó el proyecto European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). El objetivo de EARSS es reducir la resistencia a antimicrobianos mediante la elaboración de bases de datos globales para poder evaluar y comparar la resistencia a antibióticos en los distintos estados miembros de la UE a lo lar-

go del tiempo, así como facilitar la adopción de nuevas directrices en el uso de antibióticos. Inicialmente, se sometió a vigilancia *Streptococcus pneumoniae* como patógeno esencialmente comunitario y *Staphylococcus aureus* como patógeno nosocomial. Posteriormente, en enero de 2001, se incorporaron tres nuevas especies: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* y *E. faecalis*.

*S. pneumoniae* es un microorganismo patógeno que produce infecciones sistémicas como neumonía, meningitis y bacteriemia. En los últimos años se han detectado neumocos con disminución de la sensibilidad a la penicilina y a otros β-lactámicos en la mayoría de los países en los que se ha estudiado<sup>3-5</sup>. Muchas de estas cepas presentan concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) entre 0,1-1 mg/l a penicilina, lo que permite que las infecciones extrameningeas sean tratadas con dosis altas de este antibiótico<sup>6</sup>. Pero la existencia de cepas con CIM mayor o igual a 2 mg/l, y la frecuente resistencia asociada a otros antibióticos como macrólidos genera un importante problema terapéutico<sup>3,5,7</sup>.

El objetivo de este estudio es describir y analizar los datos de *S. pneumoniae* recogidos por EARSS en España durante 2000, valorando tanto la incidencia de infecciones invasivas como la prevalencia de resistencia a los principales antimicrobianos en los aislamientos implicados en estas infecciones.

## Métodos

### Selección de hospitales

Los hospitales participantes se seleccionaron según criterios uniformes suministrados por los investigadores principales de EARSS, de forma que se cumplieran los siguientes requisitos:

1. La cobertura sanitaria del total de los hospitales debería ser por lo menos el 20% de la población española.
2. Todas las principales regiones españolas deberían estar representadas.
3. Representación de distintos tipos de hospitales en función de su tamaño y categoría.

A cada hospital participante se le asignó un código consecutivo con el fin de preservar su anonimato.

### Cepas estudiadas

Se seleccionaron todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas de sangre o de líquido cefalorraquídeo (LCR) por los laboratorios participantes durante el año 2000. En los casos en los que se obtuvo más de un aislamiento del mismo paciente sólo se consideró el primero.

### Recogida de datos

Se remitieron cuestionarios a cada uno de los participantes en los que se recogía la siguiente información: características del hospital (cobertura poblacional, número de camas, número de ingresos/año); métodos de estudio de sensibilidad a antibióticos y criterios de interpretación; una ficha por cada paciente en la que se detallaban datos demográficos (edad, sexo), información referente al servicio o unidad en la que se realizó el aislamiento e información sobre su sensibilidad a antimicrobianos.

Los datos fueron remitidos de manera prospectiva al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III donde se incorporaron a una base de datos común para todos los participantes del proyecto EARSS mediante la aplicación del programa informático de libre uso Whonet.5; asimismo se procedió a su validación y al análisis de los resultados según las utilidades al efecto del mismo programa.

Los aislamientos duplicados se eliminaron. Los resultados discordantes y/o atípicos fueron verificados telefónicamente por un especialista en microbiología clínica y modificados siempre que fue necesario. Al finalizar el período de recogida de datos del año 2000, se remitió a cada uno de los laboratorios participantes una memoria detallada con el análisis de sus resultados. Cada participante comparó esta información con la de su base de datos a fin de detectar y corregir posibles errores.

Los resultados finales fueron comparados con los obtenidos por otros países participantes en EARSS en el mismo período de tiempo (EARSS website. Publicado por RIVM en <http://www.earss.rivm.nl>).

### Estudios de sensibilidad

La información mínima requerida por EARSS respecto a los antibióticos sometidos a vigilancia en *S. pneumoniae* es: sensibilidad a penicilina mediante el disco de oxacilina y/o CIM de penicilina G (requerida si hay resistencia al disco de oxacilina); cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacino como marcador de fluoroquinolonas.

**TABLA 1. Hospitales españoles participantes en la Red Europea para el Control de la Resistencia a Antimicrobianos en Patógenos Invasivos en 2000 según su número de camas**

Nombre y número de camas	Localidad
<b>&gt; 1.000 camas</b>	
Hospital Universitario Vall d'Hebron	Barcelona
Hospital Ramón y Cajal	Madrid
Hospital La Paz	Madrid
Hospital Universitario Virgen de Las Nieves	Granada
<b>500-1.000 camas</b>	
Hospital de Cruces	Barakaldo (Vizcaya)
Hospital San Millán	Logroño (La Rioja)
Hospital General Cristal Piñor	Orense
Hospital Infanta Cristina	Badajoz
Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Hospital General de Castellón	Castellón
Corporació Parc Taulí	Sabadell (Barcelona)
Hospital Severo Ochoa	Leganés (Madrid)
<b>250-500 camas</b>	
Complejo Hospitalario Laboratorio de Referencia de Cataluña	Pontevedra Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Hospital Universitario Arnau de Vilanova	Lérida
Hospital General de Asturias	Oviedo
Hospital Mútua de Terrassa	Terrassa (Barcelona)
Hospital Santa María Nai	Orense
Hospital General Universitario	Elche (Alicante)
Hospital Galdakao	Vizcaya
Hospital General Yagüe	Burgos
Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres
Hospital General de Granollers	Granollers (Barcelona)
Hospital Básico San Agustín de Linares	Jaén
Hospital do Meixoeiro	Vigo
Hospital del Bierzo	Ponferrada (León)
Hospital Virgen de la Concha	Zamora
Hospital General Universitario de Guadalajara	Guadalajara
<b>&lt; 250 camas</b>	
Hospital Infantil del Niño Jesús	Madrid
Hospital Virgen de la Cinta de Tortosa	Tortosa (Tarragona)
Hospital General La Mancha-Centro	Ciudad Real
Hospital Poniente	El Ejido (Almería)
Hospital General de Soria	Soria

Además, se incorporaron a la base de datos la sensibilidad de los antibióticos adicionales suministrados por cada hospital participante, por lo que el número de cepas estudiadas para cada antibiótico y método no siempre igualó al total de las cepas.

Cada laboratorio realizó los estudios de sensibilidad a antimicrobianos e interpretó sus resultados con los métodos y criterios de interpretación que utiliza habitualmente.

### Control de calidad

Los laboratorios participantes fueron sometidos a un control de calidad externo diseñado por UK National External Quality (NEQAS) y que incluyó 3 cepas problema en las que se requirió su identificación microbiológica y su sensibilidad a los siguientes antimicrobianos: oxacilina, penicilina G, cefotaxima, eritromicina y ciprofloxacino.

Los 3 controles presentaban diferentes fenotipos y mecanismos de resistencia antibióticos como sigue:

1. Resistencia a penicilina, sensibilidad intermedia a cefotaxima, resistencia a eritromicina y CIM igual a 4 mg/l para ciprofloxacino.
2. Sensibilidad intermedia a penicilina, resistencia a cefotaxima, resistencia eritromicina y CIM igual a 1 mg/l para ciprofloxacino.
3. Sensibilidad intermedia a penicilina, sensibilidad a cefotaxima, sensibilidad a eritromicina y CIM igual a 2 mg/l para ciprofloxacino.

Además, cada laboratorio completó un formulario en el cual se detallaba la metodología utilizada en la identificación y en los estudios de sensibilidad y criterios de interpretación aplicados.

### Análisis estadístico

El análisis de las diferencias en la prevalencia de resistencia a antibióticos entre distintos grupos, así como el cálculo de los intervalos de confianza (IC) del 95%, fueron realizados mediante el test de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) aplicando el factor de corrección de Yates cuando fue necesario. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático EPI-Info versión 6.04.

## Resultados

### Características básicas de los laboratorios participantes

Durante el año 2000 participaron en la red española de EARSS 33 hospitales. La cobertura poblacional aproximada fue de 9.700.000 personas, lo que representa cerca del 25% de la población española. El número de camas hospitalarias fue de alrededor de 16.200 con un número de ingresos hospitalarios anuales alrededor de 657.500 personas. De los 33 hospitales participantes, 4 (12,1%) tuvieron más de 1.000 camas, 9 (27,3%) entre 500 y 1.000, 15 (45,4%) entre 250 y 500, y 5 (15,2%) menos de 250. En la tabla 1 están reflejados todos los laboratorios participantes clasificados según el número de camas.

### Control de calidad

La identificación microbiológica completa fue realizada de forma correcta por el 100, 97 y 97% de los participantes en las cepas 1, 2 y 3, respectivamente.

La categorización de la sensibilidad a penicilina fue correcta en el 97% de los participantes para las primeras 2 cepas y en el 94% para la tercera; en comparación, para el total de los laboratorios europeos este porcentaje fue del 96, 90 y 87%, respectivamente.

La sensibilidad a eritromicina fue interpretada correctamente por el 97, 97 y 100% de los participantes

españoles y en el 99, 98 y 98% del conjunto de participantes europeos para las cepas 1, 2 y 3, respectivamente.

La reducción de sensibilidad a cefotaxima presente en las primeras 2 cepas fue detectada por el 77 y el 96% de los laboratorios españoles, y por el 56 y 71% del total de participantes europeos. La tercera cepa fue informada correctamente como sensible a cefotaxima por el 93% de los laboratorios españoles participantes en comparación con el 87% de los participantes totales.

La interpretación de la sensibilidad a ciprofloxacino no fue informada por muchos de los laboratorios debido a la falta de definición de puntos de corte por la mayoría de las sociedades microbiológicas. No obstante, las CIM informadas por los hospitales españoles estuvieron en más del 90% de los casos en la CIM de referencia  $\pm 1$  dilución.

En el caso de laboratorios que obtuvieron resultados no concordantes con los de referencia, se procedió a la discusión individualizada con el fin de identificar y corregir las posibles fuentes de error y se recomendó que se utilizaran en adelante las 3 cepas de *S. pneumoniae* como control de calidad interno.

#### Métodos de estudio de sensibilidad antimicrobianos

La sensibilidad a antimicrobianos fue realizada mediante el sistema de difusión disco-placa combinada con la utilización de tiras de E-test (AB-Biodisk, Solna, Suecia) en 20 de los 33 laboratorios. Los 13 laboratorios restantes utilizaron diferentes sistemas comerciales de microdilución: 7 Wider (Fco. Soria Melguizo, España), 4 MicroScan (Dade-Behring, Illinois, EE.UU.) y 2 Sensititre (Radiometer/Copenhaguen Company, Dinamarca).

La mayoría de los laboratorios, 32 de 33, aplicaron las normativas y criterios de interpretación de la sensibilidad a

antibióticos del National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS), uno aplicó el sistema comercial Neosensitab (Rosco, Suecia).

#### Incidencia de infecciones invasivas

Durante el año 2000, los hospitales participantes aislaron de LCR y sangre un total de 622 cepas de *S. pneumoniae* correspondientes al mismo número de pacientes; de ellas, 34 (5,5%) fueron aisladas de LCR y 588 (94,5%) de sangre. La incidencia total fue de 6,4 casos/100.000 habitantes. La media de las incidencias obtenidas en cada hospital fue de 7,6 casos/100.000 (límites, 1 a 36,4 casos/100.000 habitantes; IC del 95%, 5,1-10,1) (fig. 1). La incidencia mayor, 36,4 casos/100.000 habitantes, correspondió a un hospital de referencia pediátrico.

Durante los meses de invierno se produjeron el 38,1% de los casos en comparación con el 11% durante los meses de verano ( $p < 0,01$ ) (fig. 2).

#### Sensibilidad antibiótica

El número total de cepas que presentaron disminución de sensibilidad a penicilina fueron 206 de las 622 estudiadas (33,1%; IC del 95%, 29,58-37). En 571 casos se informaron resultados cuantitativos (CIM) y en 51 casos la interpretación de los halos de inhibición con el disco de oxacilina de 1  $\mu$ g (tabla 2).

Ciento noventa y una cepas (33,5%) de las 571 con información cuantitativa presentaron una disminución en la sensibilidad a penicilina; el 9,3% de cepas resistentes (CIM  $> 1$  mg/l) y 24,2% de cepas intermedias. En función de la metodología utilizada, la disminución de sensibilidad a penicilina fue del 34,6% (microdilución) y del 32,7% (E-test).

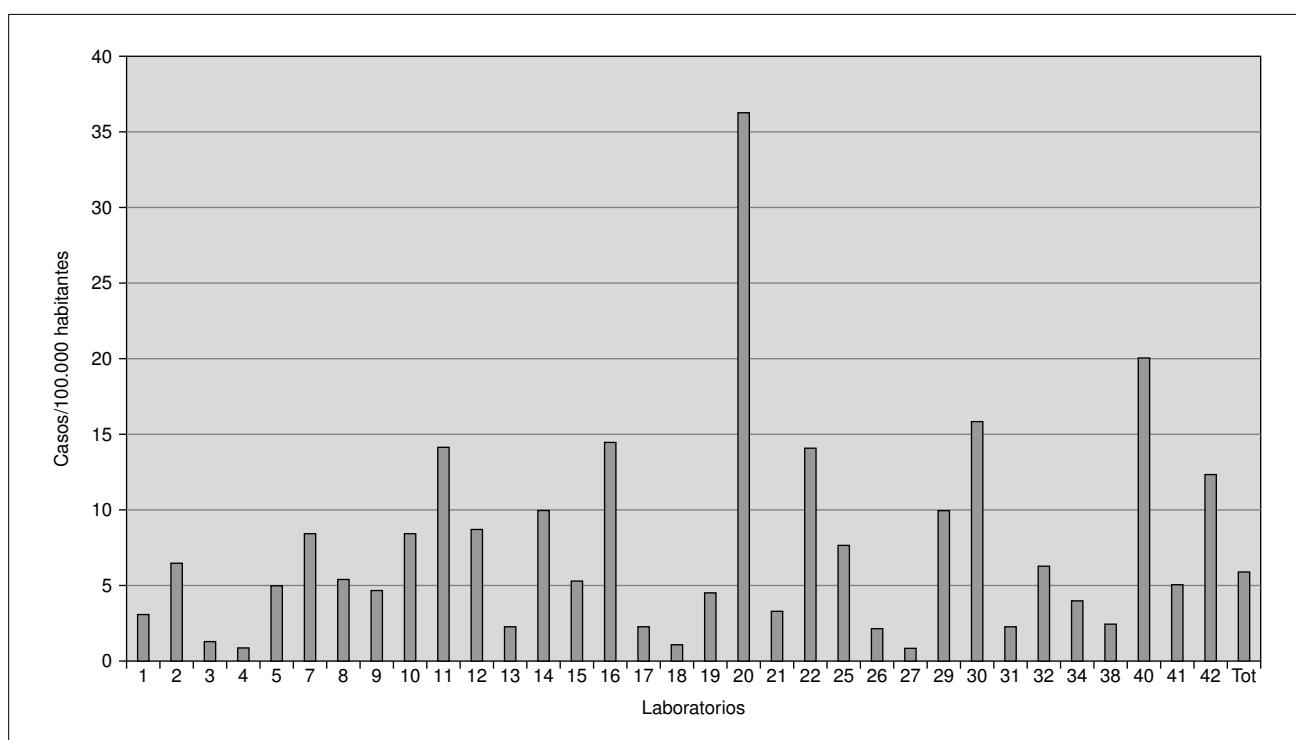


Figura 1. Incidencia de infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en la población correspondiente a cada uno de los hospitales participantes. En el eje x aparecen reflejados los códigos de cada hospital participante. El código Tot refleja la incidencia total del conjunto de los laboratorios.

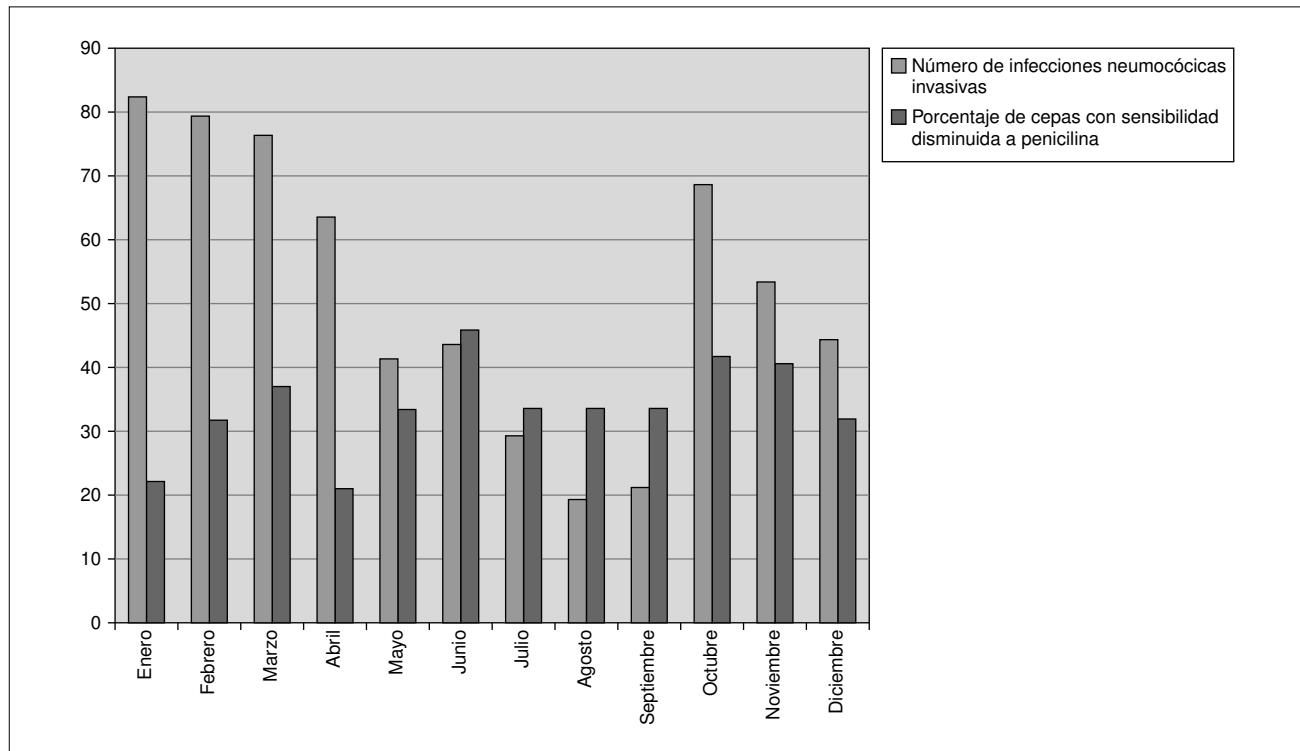


Figura 2. Número absoluto de aislamientos y porcentaje de ellos con reducción de sensibilidad a penicilina en función del mes del año.

TABLA 2. Sensibilidad a antimicrobianos en cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae*

Antibiótico	Número	Resistente (%)	Intermedio (%)	Sensible (%)
Penicilina	571	53 (9,3)	138 (24,2)	380 (66,5)
Cefotaxima	557	5 (0,9)	60 (10,8)	521 (88,3)
Vancomicina	603	0	0	603 (100)
Eritromicina	616	130 (21,1)	11 (1,8)	475 (77,1)
Clindamicina	431	72 (16,7)	10 (2,3)	349 (81)
Tetraciclina	418	64 (15,3)	8 (1,9)	346 (82,8)
Rifampicina	333	3 (0,9)	1 (0,3)	329 (98,8)

TABLA 3. Prevalencia de cepas con reducción de sensibilidad a penicilina en *Streptococcus pneumoniae* en algunos de los países participantes en la Red Europea para el Control de la Resistencia a Antimicrobianos en Patógenos Invasivos en 2000

País	Número de cepas	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)
Bélgica	973	822 (84,5)	100 (10,3)	51 (5,2)
Suecia	802	786 (98)	16 (2)	0
Holanda	739	729 (98,6)	3 (0,9)	1 (0,4)
España	622	416 (66,9)	138 (22,2)	68 (10,9)
Reino Unido	503	472 (93,8)	11 (2,2)	20 (4)
Noruega	388	379 (97,7)	7 (1,8)	2 (0,5)
Irlanda	202	176 (87,1)	16 (7,9)	10 (5)
Finlandia	176	167 (94,9)	9 (5,1)	0
Alemania	162	158 (97,5)	3 (1,9)	1 (0,6)
Italia	119	106 (89,1)	12 (10,1)	1 (0,8)
República Checa	111	107 (96,4)	4 (3,6)	0

En comparación con otros países europeos de la red EARSS que aportaron al menos resultados de sensibilidad de 100 cepas, España es el país que presentó una mayor

prevalencia de resistencia a penicilina a gran distancia de Bélgica, 15,5%; Irlanda, 12,9%, e Italia, 10,9% (tabla 3).

La media de los aislamientos no sensibles a penicilina encontrados en cada hospital fue de 33,9% (IC del 95%, 28-39,8).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la resistencia a penicilina entre los distintos meses del año (fig. 2).

Sesenta y cinco aislamientos (11%) sobre 557 mostraron disminución de sensibilidad a cefotaxima, la mayoría de los cuales (10,8%) presentaban sensibilidad intermedia (CIM = 1) (tabla 2).

Se observó que el aumento de las CIM de cefotaxima fue paralelo al experimentado por las CIM de penicilina dado que en 365 aislamientos sensibles a penicilina no se encontró ninguno con reducción de sensibilidad a cefotaxima; sin embargo, 65 cepas (36,1%) de 180 con sensibilidad disminuida a penicilina, presentaron también reducción de sensibilidad a cefotaxima ( $p < 0,001$ ) (tabla 4). Todos los aislamientos resistentes a cefotaxima, el 1,1% del total, también lo eran a penicilina.

La resistencia a eritromicina se detectó en 130 (21,1%) de 616 cepas probadas (tabla 2). En 551 aislamientos se dispuso información cuantitativa de sensibilidad a penicilina y eritromicina; de 372 sensibles a penicilina, 26 (7%) fueron resistentes a eritromicina mientras que de 179 con sensibilidad disminuida a penicilina, 83 (46,4%) presentaron resistencia a este macrólido ( $p < 0,001$ ) (tabla 4).

En 431 aislamientos se probaron simultáneamente eritromicina y clindamicina. De estas 431 cepas 97 (22,5%) y 72 (16,7%) fueron resistentes a eritromicina y a clindamicina, respectivamente. Fueron sensibles a clindamicina 25 (25,7%) de los aislamientos resistentes a

TABLA 4. Asociación de la disminución de sensibilidad a penicilina con la resistencia a cefotaxima y eritromicina en *Streptococcus pneumoniae*

	CIM (mg/l)			Porcentaje de aislamientos		
	50%*	90%*	Intervalo	Sensible	Intermedio	Resistente
Penicilina G sensible						
Cefotaxima	0,023	0,064	0,001-0,5	100	0	0
Eritromicina	0,25	0,25	0,02-512	91,5	1,5	7
Penicilina G intermedia						
Cefotaxima	0,5	1	0,01-1	85,4	14,6	0
Eritromicina	0,25	256	0,06-512	54,5	0	45,4
Penicilina G resistente						
Cefotaxima	1	2	0,5-4	11,5	76,9	11,5
Eritromicina	0,25	256	0,1-512	48,9	2,2	48,9

\*Concentración del antibiótico que inhibe al menos el 50 y 90% de las cepas, respectivamente. CIM: concentración inhibitoria mínima.

TABLA 5. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina, cefotaxima y eritromicina en relación con la edad del paciente

Antibióticos y edad	Porcentaje de aislamientos de cada categoría			CIM (mg/l)		
	Sensible	Intermedio	Resistente	50%	90%	Intervalo
Penicilina						
≤ 4 años (114) <sup>1</sup>	48,3	36,8	14,9	0,125	2	0,008-8
5-20 años (31)	93,1	6,9	0	0,032	0,064	0,008-1
21-64 años (236)	76	19,4	4,6	0,32	0,75	0,002-2
≥ 65 años (241) <sup>2</sup>	62,6	23,8	13,6	0,32	2	0,004-4
Cefotaxima						
≤ 4 años <sup>3</sup>	81,6	16,1	2,3	0,25	1	0,006-4
5-20 años	100	0	0	0,032	0,064	0,008-0,5
21-64 años	93,3	6,7	0	0,032	0,5	0,001-1
≥ 65 años	83,2	14,9	1,9	0,032	1	0,032-2
Eritromicina						
≤ 4 años <sup>4</sup>	59,7	3,2	37,1	0,25	4	0,06-512
5-20 años	100	0	0	0,25	0,25	0,12-0,25
21-64 años	85,6	0	14,4	0,25	2	0,032-512
≥ 65 años	82,4	2	15,7	0,25	4	0,02-512

<sup>1</sup>p < 0,001; <sup>2</sup>p = 0,06; <sup>3</sup>p = 0,03; <sup>4</sup>p < 0,001. CIM: concentración inhibitoria mínima.

eritromicina, lo que representa el 5,8% de los 431 en los que se probaron ambos antibióticos.

En los niños menores de 5 años, el 51,7% de los aislamientos fueron intermedios o resistentes a penicilina, mientras que en los aislamientos de pacientes con 5 años o más este porcentaje fue del 29% (p < 0,001); asimismo, también se observó una mayor reducción porcentual de la sensibilidad a cefotaxima, 18,4% frente a 11% (p = 0,03) y de la resistencia a eritromicina, 37,1% frente a 15,2% (p < 0,001) entre ambos grupos de edad.

También se detectó un mayor porcentaje de aislamientos no sensibles a penicilina en pacientes con 65 años o más; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,06). La distribución de la resistencia a penicilina, cefotaxima y eritromicina en relación con la edad del paciente en el que se produce el aislamiento queda reflejada en la tabla 5.

La CIM de ciprofloxacino se determinó en 296 cepas, con una CIM<sub>50</sub> igual a 1 mg/l y una CIM<sub>90</sub> igual a 2 mg/l. Se aislaron 7 cepas con CIM superior a 2 mg/l. Cuatro de ellas fueron sensibles a penicilina (2,12% de 189), una presentó sensibilidad intermedia (1,43% de 70) y dos fueron resistentes a penicilina (5,41% de 37) (p = 0,98). De estas 7 cepas, cinco eran sensibles a eritromicina (2,25% del total de cepas sensibles a este antibiótico) y dos eran resistentes a eritromicina (4,16%) (p = 0,353). Se probó levofloxacino en

73 cepas siendo una de ellas resistente con una CIM de 64 mg/l.

*S. pneumoniae* se mostró resistente a tetraciclina y a rifampicina en 72 de 418 cepas (17,2%) y en 4 de 333 cepas (1,2%), respectivamente.

No se encontraron cepas resistentes a vancomicina.

## Discusión

La vigilancia epidemiológica de la resistencia a antibióticos es imprescindible para el tratamiento empírico de las infecciones y la puesta en marcha de medidas para el control de la resistencia y la diseminación de microorganismos resistentes a los antibióticos<sup>5</sup>.

La red EARSS es un sistema de vigilancia epidemiológica basada en los datos de sensibilidad aportados por cada laboratorio de microbiología según sus propios métodos. Las desventajas de este método son la posible variabilidad de los agentes antimicrobianos ensayados, de los métodos de estudio y de los criterios de interpretación utilizados. La realización de un control de calidad externo permite la validación general las distintas metodologías utilizadas. Los controles de calidad de la red EARSS son realizados por NEQAS. La inmensa mayoría de los laboratorios participantes en EARSS utilizan los criterios del NCCLS.

Sin embargo, esta red europea tiene algunas características importantes como sistema de vigilancia de resistencia a antibióticos<sup>9</sup> como: la agregación de datos por cada país individual y europeo en su conjunto; análisis y difusión de datos en períodos de tiempo breves; sistema de detección precoz de la resistencia a antimicrobianos en patógenos de gran relevancia clínica y de salud pública; soporte básico para la toma de decisiones de política sanitaria.

La prevalencia de cepas de LCR y sangre de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina encontrada en este estudio (33,1%) es semejante a la reseñada por otros trabajos recientes en España<sup>3,10</sup>, aunque inferior a la prevalencia global si se contabilizan todo tipo de aislamientos clínicos, sobre todo de origen respiratorio<sup>3,7,10</sup>. En un estudio multicéntrico nacional realizado en 1998-1999, el 34,1% de 314 aislamientos de sangre tuvieron disminución de sensibilidad a penicilina, en contraste con el 53,2% de 1.169 aislamientos de muestras respiratorias<sup>10</sup>.

Los datos de este estudio confirman la buena actividad de las cefalosporinas de tercera generación frente a neumocos. Sin embargo, la disminución progresiva de sensibilidad a penicilina se asoció claramente con una disminución de la sensibilidad de cefotaxima. Un estudio reciente realizado en Estados Unidos con 3.194 aislamientos clínicos de neumoco demuestra una excelente correlación lineal entre las CIM a penicilina y las CIM a otros ocho β-lactámicos<sup>11</sup>.

Los datos obtenidos por la red de hospitales muestran la asociación de la disminución de sensibilidad a penicilina con la resistencia a macrólidos en cepas de LCR y sangre, hecho ya descrito sobre todo para cepas de origen respiratorio<sup>3,7,12</sup>.

Casi el 70% de las cepas resistentes a eritromicina lo fueron también a clindamicina, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de metilación ribosómica que es el más frecuente descrito en Europa<sup>3,12</sup>. El 25,7% restante, el 5,8% del total de cepas en las que se probaron eritromicina y clindamicina, presenta un patrón de resistencia compatible con la presencia de una bomba de expulsión activa codificada por el gen *mef*, mecanismo predominante en Estados Unidos y que genera resistencia sólo a macrólidos de 14 y 15 átomos<sup>13,14</sup>. Este mismo fenotipo de resistencia también podría generarse por la presencia de un mecanismo de metilación ribosómica inducible<sup>3,12</sup>.

Nuestro estudio confirma las variaciones estacionales de la incidencia de infecciones por *S. pneumoniae*<sup>3,15</sup>. Algunos estudios describen diferencias significativas en la resistencia a penicilina entre las distintas épocas del año, relacionando una mayor resistencia con los períodos de mayor consumo de antibióticos<sup>15</sup>; nosotros no hemos encontrado esta asociación.

A pesar de que todavía no se han descrito cepas resistentes a vancomicina en *S. pneumoniae*, la descripción de aislamientos tolerantes a este antibiótico<sup>16</sup> hace aconsejable una especial vigilancia epidemiológica para detectar la posible aparición de cepas con este tipo de resistencia.

Ciprofloxacino mostró una buena actividad *in vitro* frente a los neumocos probados, lo que coincide con trabajos descritos previamente<sup>3,13</sup>. Aunque *in vivo* ciprofloxacino no constituye una buena opción de tratamiento para infecciones neumocócicas, sí es un buen marcador de la sensibilidad de otras fluoroquinolonas como levofloxacino y moxifloxacino, que en la actualidad suponen una buena alternativa terapéutica en infecciones producidas por este patógeno. El

porcentaje de cepas que tenían CIM superiores a 2 mg/l para ciprofloxacino (2,4%) coincide con los datos de otras publicaciones recientes en las que se observó una reducción de la sensibilidad a fluoroquinolonas en el 2% de las cepas aproximadamente<sup>17,18</sup>; y es inferior al 5,3 y 7% obtenido en cepas aisladas de infecciones del tracto respiratorio en 2 trabajos recientes en España<sup>10,19</sup>. Algunos de estos autores encuentran asociación estadística entre la disminución de sensibilidad a penicilina y a ciprofloxacino (CIM > 2 mg/l)<sup>10,17,18</sup>; mientras que otros relacionaban el aumento de las CIM de ciprofloxacino con la resistencia a macrólidos<sup>10,19</sup>. En nuestro estudio no se aprecia ninguna de estas asociaciones tal vez por el bajo número de cepas con CIM superior a 2 mg/l para ciprofloxacino y por tratarse de cepas exclusivamente invasivas.

El establecimiento de redes de vigilancia epidemiológica permite conocer las variaciones en las resistencias a antimicrobianos, así como su posible diseminación. El tratamiento empírico de las infecciones producidas por los distintos agentes patógenos y la implementación de medidas para el control de estas resistencias deben ser los objetivos finales de esta información.

## Bibliografía

- Williams RJ, Heymann DL. Containment of antimicrobial resistance. *Science* 1998;279:1153-4.
- Thamdrup V, Borge K. Editores. *The Microbial Threat. Recommendations of Europea Union Conference on The Microbial Threat*; 1998, Septiembre 9-10; Copenhague. Denmark: Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries.
- Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas JC, Aguilar L, and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:357-9.
- Song JH, Lee NY, Ichiyama S, Yoshida R, Hirakata Y, Fu W, et al. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study. *Clin Infect Dis* 1999;28:1206-11.
- Thornberry C, Jones ME, Hickey ML, Mauriz Y, Kahn J, Sahm DF. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in the United States, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:749-59.
- Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
- Oteo J, Alos JI, Gómez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in 1999-2000 in Madrid (Spain): Multicenter surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:215-8.
- Goosens H, Sprenger MJW. Community acquired infections and bacterial resistance. *BMJ* 1998;317:654-7.
- Center for Disease Control. Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR* 1988;37:55.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, Baquero F, and The 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;45:3334-40.
- Brueggemann AB, Pfaller MA, Doern GV. Use of penicillin MICs to predict the activity of other β-lactam antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2001;39:387-9.
- Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, and the SENTRY participants group. Comparative activity of 27 antimicrobial compounds against 698 *Streptococcus pneumoniae* isolates originating from 20 European University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:450-3.
- Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 1721-9.

14. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-70.
15. Marco F, Bouza E, García de Lomas J, Aguilar L, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infection in Spain: The impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:557-64.
16. Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S, Tuomanen E. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1999;339: 590-3.
17. Chen DK, McGeer A, De Azvedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
18. Liñares J, De la Campa AG, Pallarés R. Fluorquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999;341: 1546-7.
19. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influences of different factors on prevalence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3481-2.