

Aspectos microbiológicos y clinicoepidemiológicos de los aislados de *Streptococcus pneumoniae* durante dos años

M.^a Isabel Viciano^a, M.^a Victoria García-López^a, Alberto Mariscal^b, M.^a Antonia Sánchez-Bernal^a, Encarnación Clavijo^a, Elena Martín^a, Rocío Rodríguez-Ortega^a y Alfonso Pinedo^{a,b}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ^bDepartamento de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. España.

INTRODUCCIÓN. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía extrahospitalaria y meningitis en adultos, de otitis media bacteriana en niños y origina un tercio de sinusitis agudas. La penicilina ha sido el tratamiento de elección durante casi 50 años. De forma progresiva han aparecido neumococos resistentes a penicilina en todo el mundo. Nuestro objetivo ha sido conocer la epidemiología, patrón de resistencias y serotipos de las infecciones neumocócicas en nuestro medio.

MÉTODOS. Se han recogido los aislados de *Streptococcus pneumoniae* del Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, durante 2 años (mayo de 1997 a mayo de 1999). Este hospital, dotado con 750 camas, cubre una población de 407.480 habitantes, con un número total de ingresos de 21.500 anuales. La identificación se realizó por procedimientos habituales, la serotipia mediante la técnica de Quellung y el estudio de sensibilidad antibiótica por disco-placa y E-test.

RESULTADOS. Se diagnosticó infección neumocócica en 170 pacientes en los 2 años de seguimiento. Las muestras a partir de las cuales se realizaron los aislamientos fueron 82 esputos, 43 hemocultivos, 32 aspirados bronquiales, 6 líquidos cefalorraquídeos y 7 exudados.

El origen fue extrahospitalario en el 88% de casos. La estancia media hospitalaria fue de 12 días y la letalidad del 12,4%. El 43,4% de las cepas fueron resistentes a penicilina y el 20% a cefotaxima. Se encontraron 31 serotipos distintos, 12 de los cuales representaron el 77% de aislamientos. Los serotipos 19, 3 y 6B son más frecuentes en las infecciones extrahospitalarias, mientras que el 9V y el 23F lo son en las nosocomiales. Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina pertenecen a 19 serotipos distintos. Los más importantes son 6B, 9V, 14, 19 y 23F.

CONCLUSIONES. La infección neumocócica, de origen fundamentalmente extrahospitalario como era de esperar, se caracteriza en nuestro medio por su importante letalidad, alta resistencia a la penicilina y presencia del factor inmunodepresión como predisponente.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. Epidemiología. Resistencia antibiótica.

Microbiological, clinical and epidemiological aspects of *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered over two years

INTRODUCTION. *Streptococcus pneumoniae* is the most frequent cause of non-hospital acquired pneumonia and meningitis in adults, and bacterial otitis media in children. Moreover, it causes a third of all acute sinusitis cases. Penicillin has been the treatment of choice for almost 50 years. Gradually, penicillin-resistant pneumococci have appeared throughout the world. Our aim was to investigate the epidemiology, pattern of resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* infection in our area.

METHODS. Over a period of two years (May 1997-May 1999), *Streptococcus pneumoniae* strains were isolated in the Clinical Microbiology Unit of the University Hospital Virgen de la Victoria in Málaga, Spain. This is a 750-bed hospital covering a population of 407,480 inhabitants, and admitting 21,500 hospitalized patients per year. *Streptococcus* was identified by standard procedures: serotyping was done with the Quellung test and antibiotic susceptibility study by the disk diffusion method and E-test.

RESULTS. *Streptococcus pneumoniae* infection was diagnosed in 170 patients during the years studied. The microorganism was isolated from samples of sputum (82), blood (43), aspirated bronchial fluid, cerebrospinal fluid (6), and exudates (7).

Non-hospital origin was identified in 88% of cases. The mean hospital stay was 12 days and mortality was 12.4%. Some 45.9% of the isolated strains were resistant to penicillin and 20% to cefotaxime. We found 31 different serotypes, with 77% of the isolated strains belonging to 12 serotypes. Serotypes 19, 3 and 6B were the most frequent in non-hospital infection, whereas 9V and 23F were related with nosocomial infection. Penicillin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* belonged to 19 different serotypes; 6B, 9V, 14, 19 and 23F were the most important.

CONCLUSIONS. As was expected, *Streptococcus pneumoniae* infections of mainly non-hospital origin in our area were

Correspondencia: Dra. M.^aI. Viciano.
P.^o Salvador Rueda, 19. 1.^o C. 29016 Málaga. España.
Correo electrónico: isaviciano@mixmail.com

Manuscrito recibido el 9-9-2002; aceptado el 2-4-2003.

characterized by elevated mortality and high-level resistance to penicillin. Immunosuppression was a predisposing factor.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. Epidemiology. Antibiotic resistance.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es la causa más frecuente de neumonía extrahospitalaria y meningitis en adultos, y debido a la mayor utilización de vacunas conjugadas para *Haemophilus influenzae* tipo b, se ha convertido también en el agente más frecuente en lactantes y niños. Es el principal agente etiológico de la otitis media aguda bacteriana en niños, y causa un tercio de las sinusitis agudas. Otras manifestaciones menos frecuentes son la artritis, la peritonitis o la endocarditis¹.

La penicilina ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la infección neumocócica durante casi 50 años. Cuando el neumococo es sensible, la penicilina es tan eficaz como las cefalosporinas de tercera generación o las quinolonas^{2,3}. Pero de forma progresiva han ido apareciendo en todo el mundo neumococos parcialmente (concentración inhibitoria mínima [CIM], 0,1-1 µg/ml) o altamente (CIM ≥ 2 µg/ml) resistentes a penicilina. En España, en el año 1979, el 6% de los neumococos aislados en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o tracto respiratorio inferior no eran sensibles a penicilina, y además estaban distribuidos en una serie de serotipos concretos. Durante estos años, la resistencia a penicilina se ha extendido por todo el mundo y numerosos países han observado el mismo patrón que el ocurrido en nuestro país en los años ochenta⁴⁻⁷.

Entre los neumococos resistentes a este antibiótico, el 70% son también resistentes a otros fármacos, mientras que de los neumococos sensibles a penicilina, sólo el 21% presentan resistencia a otros fármacos. En los últimos años, el número de aislamientos de neumococos con multirresistencia se ha incrementado desde el 1,1% en 1979 al 16,6% en 1996⁶.

El mecanismo de resistencia del neumococo a la penicilina es la alteración de las proteínas fijadoras de la penicilina o PBP, de manera que tengan mucha menos afinidad por el fármaco. Aunque esta alteración puede producirse por mutación de genes existentes, es más importante la adquisición de nuevos fragmentos de genes *PBP*. Por lo general, se requieren numerosas mutaciones que afecten a más de un gen *PBP* para provocar resistencia, y la información genética adquirida también confiere resistencia a otros antibióticos^{8,9}.

Los objetivos de nuestro trabajo son conocer la situación epidemiológica de las infecciones de *S. pneumoniae* en nuestro entorno, estudiar el patrón de resistencia de las cepas de *S. pneumoniae* con significación clínica aislados en nuestro servicio durante 2 años y conocer la influencia de los distintos serotipos de *S. pneumoniae* en la presentación clínica, resistencia antibiótica y evolución de la infección.

Métodos

Se han seleccionado durante un período de 2 años (de mayo de 1997 a mayo de 1999) las cepas de *S. pneumoniae* con significación clínica aislados a partir de diferentes muestras enviadas a nuestro laboratorio, rechazando aquellas en las que el neumococo era un comensal.

Para ello nos hemos basado en criterios microbiológicos (muestras representativas del lugar de la infección) y criterios clínicos (pacientes ingresados en nuestro hospital con síntomas y signos clínicos de enfermedad infecciosa).

La infección verdadera se definió como el aislamiento de *S. pneumoniae* de muestras clínicamente significativas (sangre o líquidos estériles) o a partir de otras muestras en presencia de evidencia clínica de infección no atribuible a otros microorganismos¹⁰.

La infección invasiva neumocócica se definió por el aislamiento de *S. pneumoniae* a partir de una localización normalmente estéril como la sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal o líquido sinovial.

Los aislados recogidos a partir de muestras consecutivas del mismo lugar en el mismo paciente se consideraron un único aislamiento.

La colonización se definió como el aislamiento de *S. pneumoniae* de muestras no significativas clínicamente, en ausencia de sintomatología o bien en presencia de síntomas atribuibles a otras causas.

Los esputos y broncoaspirados se validaron previamente a la siembra, mediante el procedimiento de Murray y Washington. Aceptándose sólo aquellos que presentaron más de 25 leucocitos polimorfonucleares y un número menor o igual a 10 células epiteliales por campo microscópico de bajo aumento (10^3)¹¹.

Las muestras se sembraron siguiendo los procedimientos habituales del laboratorio. Se sospechó la presencia de *S. pneumoniae* cuando en las placas de agar sangre se observó crecimiento de colonias grisáceas, umbilicadas o mucosas, rodeadas por un halo de alfa-hemólisis. Para identificarlas, se realizó la prueba de solubilidad en bilis, sensibilidad a la optoquina y aglutinación con partículas de látex.

La identificación específica y la asignación a un serotipo capsular particular se realizó en el Centro de Salud Carlos III (Majadahonda-Madrid), mediante la prueba de Quellung, empleando 46 antisueros.

Una vez identificadas, se realizó el estudio de sensibilidad mediante técnicas de difusión disco-placa y prueba E-test, siguiendo la normativa de la NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard) para las determinaciones disco-placa y la normativa de la casa comercial para los E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia). Los antibióticos ensayados fueron penicilina, cefotaxima, eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol y vancomicina.

Tratamiento estadístico

Los datos obtenidos se han tratado estadísticamente mediante los programas Epi-info 6.02 y SPSS 9.0. Se ha aplicado el procedimiento *Frecuencias* para calcular las frecuencias absolutas y relativas. En el análisis univariante se determinaron las variables con asociación significativa a la variable dependiente mediante la utilización de la prueba de χ^2 de Mantel y Haenszel con un nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados

En el período del estudio, se diagnosticó infección neumocócica en 170 pacientes ingresados en el hospital, de los cuales 134 (78,8%) eran varones y 36 mujeres (21,2%). Las formas de presentación clínica fueron: 93 neumonías (54,7%), 60 infecciones respiratorias no condensantes (IRNC) (35,3%), 6 meningitis (3,5%), 5 bacteriemias sin foco aparente (2,9%) y los 6 restantes otros cuadros como artritis, peritonitis bacteriana espontánea y celulitis periorbitaria.

El 48% de las cepas se aislaron a partir de esputos, 25% de hemocultivos, 18,8% de aspirados bronquiales y el 3,5% de LCR.

La estancia media de los pacientes en el hospital fue de 12 días, con unos límites de 1 a 197 días. El 87,6% de los enfermos fueron dados de alta, mientras que el 12,4% fallecieron. La letalidad por neumonía fue del 14%, llegando al 16% en los casos de neumonía más bacteriemia. Por IRNC fue del 8,3%, y por meningitis del 16,6%. Este porcentaje de letalidad es del 11,1% en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del 25% de pacientes alcohólicos.

Características de las cepas de *Streptococcus pneumoniae*

Todas las cepas de *S. pneumoniae* estudiadas se mostraron solubles en bilis y sensibles a la optoquina. El resultado del estudio de sensibilidad se expone en la tabla 1. Las CIM de penicilina se relacionaron bien con las de cefotaxima; en 110 aislamientos (64,7%), las CIM de ambos antibióticos fueron idénticas. Ninguno de los neumococos sensibles a penicilina fue resistente a cefotaxima (tabla 2).

Del total de aislamientos de *S. pneumoniae*, 93 (54,7%) presentaron resistencia a uno o más antibióticos. Entre los aislados resistentes a penicilina, el 91% presentaron además resistencia a alguno de los otros antibióticos ensayados, mientras que entre los neumococos sensibles a penicilina, sólo el 23,9% fueron resistentes a otros fármacos.

En la figura 1 se resumen los porcentajes de aislados de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina según las muestras. Los neumococos aislados en sangre presentaron las tasas más bajas de resistencia.

Serotipificación

Encontramos 31 serotipos distintos entre las 170 cepas de *S. pneumoniae* estudiadas. Los 12 serotipos más frecuentes fueron 19, 3, 6B, 9V, 14, 23F, 11, 4, 6A, 31 y NT, representando el 77% de los aislamientos. Nos referiremos

a estos serotipos debido al reducido número de cepas que engloban los restantes.

Los serotipos 3, 4, 6B y 14 fueron los más comunes en los aislados obtenidos por procedimientos invasivos, siendo el

TABLA 1. Sensibilidad antibiótica de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobiano	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)
Penicilina	56,4	30,5	12,9
Cefotaxima	80,0	12,9	7,1
Tetraciclina	59,4	2,4	38,2
Cloranfenicol	78,8	—	21,2
Eritromicina	61,2	—	38,2
Vancomicina	100,0	—	—

Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

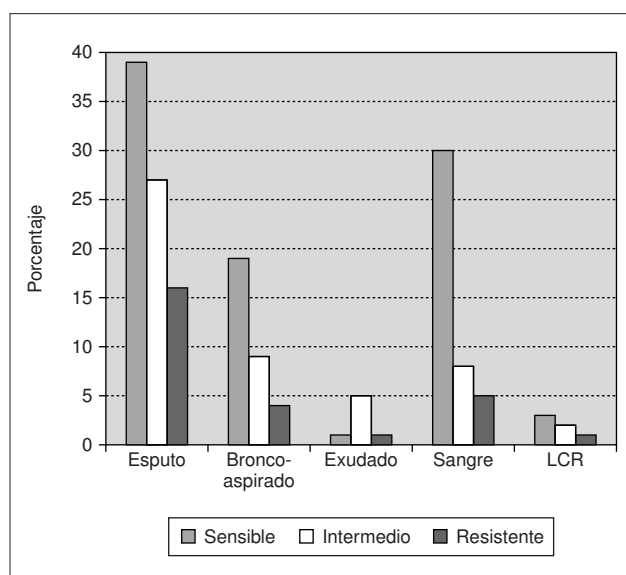


Figura 1. Relación entre el tipo de muestra y la sensibilidad a penicilina. (Hospital Universitario Virgen de la Victoria.)

TABLA 2. Distribución de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en función de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de penicilina y cefotaxima

CIM penicilina	CIM cefotaxima												
	< 0,06	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4
< 0,06	91	1	1	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—
0,094	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,125	—	—	1	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—
0,19	1	—	1	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—
0,25	1	—	3	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—
0,38	1	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—
0,5	—	—	—	—	2	1	4	—	—	—	—	—	—
0,75	—	—	—	—	1	—	8	1	1	—	—	—	—
1	—	—	—	—	—	1	4	2	6	2	—	—	—
1,5	—	—	—	—	—	—	—	1	5	1	2	—	—
2	—	—	—	—	—	—	—	—	5	1	4	—	—
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—

Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

TABLA 3. Relación entre serotipo y sensibilidad a penicilina de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*

Serotipo	Sensibilidad a penicilina		
	Sensible	Intermedio	Resistente
3	19 (100)	—	—
4	6 (100)	—	—
6A	4 (100)	—	—
6B	1 (7,1)	7 (50)	6 (42,8)
8	8 (100)	—	—
9V	—	6 (54,5)	5 (45,4)
11	7 (100)	—	—
14	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)
19	2 (9,5)	18 (85,7)	1 (4,7)
23F	1 (11,1)	5 (55,5)	3 (33,3)
31	5 (100)	—	—
NT	7 (43,7)	6 (37,5)	3 (18,7)

Los resultados entre paréntesis corresponden al porcentaje.

serotipo 3 el más frecuente en las muestras de hemocultivos.

No falleció ningún paciente con infección neumocócica por los serotipos 6A, 23F ni 31. Respecto al serotipo 11, en el 28,7% de los casos la evolución no fue favorable.

Relación entre serotipo y sensibilidad antibiótica

Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina pertenecen a 19 serotipos distintos, pero el 88,8% se agrupa en 12. Los serotipos que se relacionan con un mayor porcentaje de cepas resistentes son 6B, 9V, 14, 19 y 23F (tabla 3). Los serotipos relacionados con resistencia a cefotaxima son 6B, 9V, 14 y 23F.

Discusión

Una vez recogidas las características clinicoepidemiológicas de los 170 pacientes con infección neumocócica, observamos una mayor frecuencia en el grupo de edad de 60 a 75 años (48,3%; $p < 0,05$). En otras revisiones, se obtienen dos máximos de incidencia: el primero corresponde a los primeros años de vida, y el otro lo representa el grupo de enfermos en la séptima década de vida⁹. En nuestra serie, esto no se ha reflejado al carecer el hospital de servicio de pediatría.

El origen de la infección fue en la mayoría de los casos extrahospitalaria (87,6%; $p < 0,05$). Esta proporción es lógica al ser *S. pneumoniae* el principal agente causal de neumonía adquirida en la comunidad^{12,13}.

Entre los factores potenciales de riesgo para una infección neumocócica, en nuestro estudio destacan por su frecuencia los pacientes fumadores (53%), pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (35,9%), pacientes inmunodeprimidos por diversas causas: farmacológica (38,2%), neoplasias (10,6%) o infección por el VIH (21,2%), aunque no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de estos factores y el riesgo de contraer una infección neumocócica.

En el estudio de sensibilidad, de las 170 cepas, el 43,4% presentó disminución de la sensibilidad a penicilina, siendo el 30,5% moderadamente resistentes y el 12,9% altamente

resistentes. Estos resultados son similares a los encontrados por Fenoll en 1998: estudió 9.243 aislamientos de *S. pneumoniae* de toda España, de los cuales el 49% de las cepas presentó algún grado de resistencia a penicilina; y un poco más elevados que los resultados de la serie de Garau en 1999, con un 32% de cepas resistentes.

En un estudio multicéntrico realizado en España por Pérez Trallero y el grupo español de vigilancia de patógenos respiratorios entre 1998 y 1999¹⁴, describen una resistencia a la penicilina del 49,1%, siendo el 21,7% de las cepas altamente resistentes. Por otro lado, el grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARRS)¹⁵ presenta un 33,1% de cepas con disminución de sensibilidad a la penicilina entre los datos obtenidos durante el año 2000. 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%).

La resistencia a cefotaxima es un hecho contrastado por la aparición de casos de cepas de neumococos con CIM $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ¹⁵. En los estudios realizados en España en los años 1991 y 1992^{9,16}, ninguna de las cepas presentó resistencia a cefotaxima. En 1997, se comunicaron resistencias a cefotaxima del 9% en Atlanta y Barcelona. En el año 2000, Fiore habla de una resistencia del 20% en casos de meningitis adquiridas en la comunidad¹⁷. En el estudio multicéntrico anteriormente citado¹⁴, la resistencia a cefotaxima alcanza el 23,5%. En nuestro estudio, el 20% de las cepas presentó disminución de su sensibilidad a cefotaxima: el 12,9% con resistencia intermedia y el 7,1% con elevados niveles de resistencia.

En cuanto a la eritromicina, su resistencia ha aumentado desde el 5% en 1988 al 22,5% en 1998 en España, probablemente debido al amplio uso de este antibiótico en infecciones del tracto respiratorio superior⁶. En un estudio multicéntrico realizado en España entre los años 1996 y 1997, la resistencia a eritromicina fue del 34,1%¹⁸, cifra que se mantiene estable en el estudio multicéntrico de 1998-1999. Nosotros hemos encontrado que el 38,2% de las cepas se mostró resistente a este antibiótico.

Respecto al resto de antibióticos, se presenta el 40,6% de cepas resistente a tetraciclina, el 21,2% a cloranfenicol y ninguna cepa mostró resistencia a vancomicina, resultados que son comparables al resto de los estudios españoles⁶.

Aunque en varios países se han notificado neumococos con una CIM para penicilina de 8 a 32 $\mu\text{g/ml}$, en España el nivel de resistencia permanece relativamente estable, siendo la CIM de la mayoría de los neumococos con alta resistencia igual a 2 $\mu\text{g/ml}$, dato que coincide con los encontrados por nosotros, ya que sólo 3 cepas presentaron una CIM por encima de este valor.

La incidencia de multirresistencia entre los aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* ha aumentado en los últimos 10 años. Los aislados con resistencia a penicilina-eritromicina-cloranfenicol-tetraciclina (patrón PTCE), se han incrementado desde el 1,1% en 1979 al 12,5% en 1996. Entre los neumococos resistentes a penicilina, el 91% presentaron además resistencia a otros antibióticos. De estos últimos, 28 cepas (que representa el 16,4% del total de aislamientos) fueron resistentes a los cuatro antibióticos. Entre los neumococos sensibles a penicilina, sólo el 23,9% presentaron resistencia a algún otro fármaco⁶.

La incidencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina es más elevada en las infecciones nosocomiales que en las

adquiridas en la comunidad, y surgen como consecuencia de infecciones cruzadas bajo presión selectiva antibiótica¹⁹. Entre las infecciones adquiridas en nuestro hospital, el 47,6% presentó algún grado de resistencia a penicilina, lo cual ocurrió en el 42,9% de las adquiridas en la comunidad.

La resistencia a penicilina y cefotaxima entre los neumococos aislados a partir de lugares estériles, ha aumentado en la última década. En cuanto a los neumococos aislados a partir de hemocultivos, presentaron las concentraciones más bajas de resistencia, ya que el 69,7% de aislamientos de hemocultivos son sensibles a penicilina.

A pesar de todo, la buena respuesta clínica de las neumonías causadas por cepas resistentes está bien documentada⁵. Los fallos de tratamiento debido a resistencia antibiótica se han comunicado en casos de meningitis y otitis media^{20,21}. La resistencia a penicilina o cefotaxima no se asocia a un aumento de mortalidad en diversas series consultadas^{22,23}. Tampoco nosotros encontramos una relación estadísticamente significativa, a pesar de que el 33,3% de los pacientes que fallecieron presentaron infección por cepas de *S. pneumoniae* resistentes.

Serotipos

Los serotipos de *S. pneumoniae* que causan enfermedad son generalmente los mismos en todo el mundo, pero sus frecuencias relativas varían entre los distintos países^{6,16}.

En algunos estudios se ha intentado relacionar el sexo con algún serotipo determinado¹⁰, pero parece que el sexo tiene poca influencia sobre el riesgo de infección causada por un serotipo en particular. Tampoco encontramos diferencias significativas entre los serotipos aislados en infecciones neumocócicas intra o extrahospitalarias. Algunos autores señalan el serotipo 14 como el más frecuente en infecciones nosocomiales⁹; de nuestros datos se deduce que el serotipo 9V fue el aislado con mayor frecuencia en las infecciones adquiridas en el hospital, mientras que los serotipos 3, 6B y 19 fueron los más frecuentes en las infecciones extrahospitalarias.

Serotipos y sensibilidad

Los serotipos 3, 4, 6A, 8, 11 y 31 presentaron las concentraciones más bajas de resistencia. En nuestra serie el serotipo 3 fue el que presentó mayor número de cepas sensibles.

El serotipo 3 continúa siendo uniformemente sensible a penicilina a pesar de que ha sido el más frecuente en España durante los últimos 20 años. Se ha aislado en adultos, como causante de otitis media en niños e incluso en portadores pediátricos, y a pesar del amplio uso de antibióticos en niños, por razones que se desconocen, no ha adquirido resistencia a penicilina^{24,25}.

Los neumococos con resistencia a más de un fármaco se agrupan preferentemente en 6 serotipos: 6B, 9V, 14, 19, 23F y NT^{6,26,27}. Diez cepas del serotipo 6B y once del serotipo 19 presentaron resistencia a cuatro fármacos. Los aislados pertenecientes 3, 4, 8, 11 y 31, no mostraron ninguno de estos patrones de resistencia.

Bibliografía

1. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta M, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana. 11ª ed. Barcelona: Masson, 2001.

2. Klugman K. Epidemiology, control and treatment of multiresistant pneumococci. *Drugs* 1996;52(2 Suppl):42-6.
3. Haglund L, Istre G, Picket D, Welch D, Fine D. The pneumococcus Study Group. Invasive pneumococcal disease in central Oklahoma: Emergence of high level penicillin resistant and multiple antibiotic resistance. *J Infect Dis* 1993;168:15362-6.
4. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15:106-11.
5. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
6. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Casal J. Evolucion of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3447-54.
7. Baquero F. Pneumococcal resistance to (β-lactams antibiotics: A global geographic overview. *Microbiol Drug Resistant* 1995;1:115-20.
8. Smith JM, Dowson CG, Spratt BG. Localized sex in bacteria. *Nature* 1991;349:29.
9. García Leoni ME, Cercenado E, Rodeño P, Bernardo de Quirós J, Martínez-Hernández D, Bouza E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: A prospective microbiological and clinical study. *Clin Inf Dis* 1992; 14:427-35.
10. Scott J, Hall A, Dagan R, Dixon J, Eykyn S, Fenoll A, et al. Serogroup specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: Associations with age, sex and geography in 7000 episodes of invasive disease. *Clin Inf Dis* 1996;22: 973-81.
11. Garau J, Aguilar L, Rodríguez-Creixems M, Dal-Ré R, Pérez Trallero E, Rodríguez M, et al. Influencia de la comorbilidad y la gravedad en la evolución clínica de la neumonía neumocócica bacteriémica tratada con (β-lactámicos en monoterapia. *J Chemotherapy* 1999;11:266-72.
12. Metlay J, Hofmann J, Ceetron M, Fine M, Farley M, Whitney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteriemic pneumococcal pneumonia. *Clin Inf Dis* 2000;30:520-8.
13. Appelbaum P. Microbiological and pharmacodynamic considerations in the treatment of infection due to antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Inf Dis* 2000;31(2 Suppl):29-34.
14. Gillespie H, O'Neil A, Whiting G. Detection of penicillin susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* by pbp 2b PCR Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. *J Clin Microbiol* 1999;37:157-60.
15. Simarro E, Ruiz J. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos. *Rev Esp Quimioterap* 1998;11:353-5.
16. Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-89. *Rev Inf Dis* 1991;13:56-60.
17. Jalal H, Organji S, Reynolds J, Benett D, O'Masson E, Milliar M. Determination of penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* using the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1997;50:45-50.
18. Gomez-Lus R, Adrián F, Gómez-Lus S, Rubio-Calvo MC. Presión selectiva antibiótica y resistencia en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin* 1998;110:3-8.
19. Breiman R, Butler JC, Tenover FC, Elliot JA, Facklam R. Emergence of drug resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271:1831-5.
20. Fiore A, Moroney J, Farley M, Harrison L, Patterson J, Jorgensen J, et al. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Inf Dis* 2000;30:71-7.
21. Gómez-Lus R, Granizo J, Aguilar L, Bouza E, Gutiérrez A, García de Lomas J, and the Spanish Surveillance Group For Respiratory pathogens. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*? *J Clin Microbiol* 1999;37:3384-6.
22. Jacobs MR. Increase importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatric Infect Dis J* 1996;15:940-3.
23. Del Castillo F, Baquero F, García Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatric Infect Dis J* 1998;17:94-7.
24. Catalán MJ, Fernández JM, Vázquez A, Varela de Seijas E, Suárez A, Bernaldo de Quirós JC. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Inf Dis* 1994;18: 766-9.
25. John CH. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: Case report and review. *Clin Inf Dis* 1994;18:188-93.
26. García de Lomas y Grupo Español para Vigilancia de Patógenos Respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998;10:44-52.
27. Marco F, Bouza E, García de Lomas J, Aguilar L, y el Grupo Español de Vigilancia de Patógenos Respiratorios. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired respiratory tract infections in Spain: The impact of serotype and geographical, seasonal and clinical factors on its susceptibility to the most commonly prescribed antibiotics. *J Antimicrobial Chem* 2000;46: 557-64.