

Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 103 aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* (2000-2001)

Resistance to penicillin and other antimicrobials in 103 clinical isolations of Streptococcus pneumoniae (2000-2001)

J.J. García-Irure, A. Navascués, I. Martín, C. Gastesi

RESUMEN

Fundamentos. Conocer en nuestro hospital la sensibilidad a penicilina de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, así como analizar la asociación de resistencia a penicilina y otros antimicrobianos y la actividad de cefotaxima y cefepima en cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina.

Métodos. Se determinó la sensibilidad de 103 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, procedentes de muestras clínicas durante los años 2000-2001, a penicilina, eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol, cefotaxima, cefepima y levofloxacino.

Resultados. El 68% de los aislamientos fueron sensibles a penicilina, mientras que un 32% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas fueron resistentes a penicilina, presentando el 7,7% resistencia de alto grado a la misma. La resistencia a eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol y levofloxacino fue del 38,8; 9,7; 20,4; 25,2 y 2,9% respectivamente, incrementándose a valores del 66,6; 30,3; 48,5; 72,7 y 9,1% en las 33 cepas con resistencia a penicilina. La resistencia a cefotaxima y cefepima fue del 9,7 y 10,6% respectivamente.

Conclusiones. Un alto porcentaje de cepas de *Streptococcus pneumoniae* presentaron algún grado de resistencia a penicilina, pero con cifras menores que las presentadas en otros estudios de ámbito nacional. Asimismo, se demostró que la resistencia a penicilina se asociaba significativamente ($p < 0,001$) con la resistencia a todos los antimicrobianos estudiados, excepto levofloxacino. Las resistencias a cefotaxima y cefepima han sido equiparables, observándose menos actividad de las mismas frente a cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia a penicilina.

Palabras clave. *Streptococcus pneumoniae*. Sensibilidad antibiótica.

ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (1): 27-33.

Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra
Aceptado para su publicación el 23 de septiembre de 2002.

ABSTRACT

Background. To determine in our hospital the sensitivity of isolations of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, as well as to analyse the association of resistance to penicillin and other antimicrobials and the activity of cefotaxime and cefepime in penicillin resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*.

Methods. The sensitivity was determined on 103 isolations of *Streptococcus pneumoniae*, from clinical samples from the years 2000-2001, to penicillin, erythromycin, chloramphenicol, tetracycline, cotrimoxazol, cefotaxime, cefepime and levofloxacin.

Results. Sixty-eight percent of the isolations were sensitive to penicillin, while some 32% of the isolated strains of *Streptococcus pneumoniae* were penicillin resistant, with 7.7% showing a high degree of resistance. Resistance to erythromycin, chloramphenicol, tetracycline, cotrimoxazol and levofloxacin was 38.8%; 9.7%; 20.4%; 25.2% and 2.9% respectively, increasing to values of 66.6%; 30.3%; 48.5%; 72.7% and 9.1% in the 33 penicillin resistant strains. Resistance to cefotaxime and cefepime was 9.7% and 10.6% respectively.

Conclusions. A high percentage of strains of *Streptococcus pneumoniae* show some degree of resistance to penicillin, but with lower figures than in other studies carried out at a national level. Similarly, it was demonstrated that resistance to penicillin is significantly associated ($p < 0.001$) with resistance to all the antimicrobials studied, except for levofloxacin. The resistances to cefotaxime and cefepime were comparable, with less activity being observed in these when facing penicillin resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*.

Key words. *Streptococcus pneumoniae*. Antibiotic sensitivity.

Correspondencia
José Javier García-Irure
Servicio de Microbiología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 948 422 246
E-mail: jgarciai@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es un agente etiológico común de neumonía y meningitis adquirida en la comunidad, especialmente en adultos, y otitis media aguda en niños, siendo una causa importante de morbimortalidad en humanos. El reciente incremento en la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina^{1,3}, y la aparición de aislamientos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación^{4,6}, que se ha relacionado con fracasos de tratamiento, unido a los altos porcentajes de resistencia a otros antimicrobianos (macrólidos, cotrimoxazol, tetraciclinas...)^{7,8}, acentúa la necesidad de mantener una vigilancia activa, con el fin de contar con datos actualizados de sensibilidad antimicrobiana, para identificar cambios en los patrones de resistencia y poder establecer el tratamiento más adecuado.

Este estudio se planteó para conocer la resistencia a penicilina, eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina y levofloxacin de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en nuestro hospital, observando la posible asociación de resistencia a penicilina con los citados antimicrobianos. Igualmente, se determinó la sensibilidad a cefotaxima y cefepima, analizando la actividad de dichas cefalosporinas en las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con algún grado de resistencia a penicilina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 103 cepas de *Streptococcus pneumoniae*, procedentes de 103 pacientes, obtenidas a partir de muestras clínicas de pacientes hospitalizados entre enero de 2000 y diciembre de 2001. Las 103 cepas se aislaron en el Servicio de Microbiología del Hospital de Navarra (522 camas, carece de Servicio de Pediatría).

Las muestras se obtuvieron en 103 adultos, 37 mujeres y 66 varones, con una edad comprendida entre 23 y 89 años (edad media: 62 años); dichas muestras procedieron de hemocultivos (n = 56), tracto respiratorio (n = 30), líquido cefalorraquídeo (n = 7), exudados óticos (n = 6) y exudados conjuntivales (n = 4).

En todos los aislamientos se determinó la CIM a penicilina, cefotaxima, cefepima,

eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina y cotrimoxazol mediante el sistema de microdilución comercial Microscan de Dade (Sacramento, USA), siguiendo las recomendaciones del NCCLS⁹. La CIM a levofloxacin se determinó mediante el método E-test de AB Biodisk (Solna, Sweden).

Siguiendo las normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) se definieron como cepas sensibles a penicilina aquellas con una concentración inhibitoria mínima (CIM) \leq 0,06 mg/L; cepas con sensibilidad intermedia aquellas con una CIM entre 0,1 y 1 mg/L y cepas resistentes a las que presentaban una CIM \geq 2 mg/L⁹.

Análisis estadístico

La sensibilidad de los distintos antibióticos se expresó como variable cualitativa con dos categorías: sensible y resistente. En el caso de la penicilina, se incluyó sensibilidad intermedia y resistencia de alto grado como una única categoría: resistente. La asociación entre la resistencia a dos antibióticos se analizó mediante el test de la chi-cuadrado (χ^2). La asociación se consideró estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* fueron clasificadas de acuerdo con las CIM a penicilina. Todos los valores de CIM fueron representados dentro del intervalo de dilución de 0,03 y 2 mg/L. Del total de cepas aisladas, 70 fueron sensibles a penicilina (68%), 25 mostraron sensibilidad intermedia (24,3%) y 8 fueron cepas resistentes a penicilina (7,7%). De las cepas invasoras, sangre (n = 56) y líquido cefalorraquídeo (n = 7), 48 fueron sensibles a penicilina (76,2%), 13 mostraron sensibilidad intermedia (20,6%) y 2 fueron cepas resistentes (3,2%); de las cepas no invasoras (n = 40), 22 (55%), 12 (30%) y 6 (15%) mostraron sensibilidad, sensibilidad intermedia y resistencia a penicilina, respectivamente.

Del total estudiado, 63 cepas de *Streptococcus pneumoniae* (61,2%) fueron sensibles a eritromicina y 40 (38,8%) fueron

resistentes a la misma. El porcentaje total de cepas resistentes a cloramfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol y levofloxacino fue del 9,7; 20,4; 25,2 y 2,9%, respectivamente.

La distribución de las cepas resistentes a estos antimicrobianos según sensibilidad a penicilina se muestra en la tabla 1.

Respecto a las cepas con resistencia a penicilina, fueron resistentes a eritromicina un 66,6%; un 30,3% lo fueron a cloramfenicol; un 48,5% a tetraciclina; un 72,7% a cotrimoxazol y el 9,1% a levofloxacino. La asociación de resistencia de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina y cuatro de los antimicrobianos probados (eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina y cotrimoxazol) fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), no siéndolo para levofloxacino ($p > 0,05$).

El porcentaje total de cepas resistentes a cefotaxima y cefepima fue del 9,7% y 10,6%, respectivamente, no presentando ninguna cepa resistencia de alto grado a cefotaxima, mientras que una cepa mostraba resistencia de alto nivel a cefepima (CIM de 4 mg/L).

En las 103 cepas de *Streptococcus pneumoniae* estudiadas, todos los aislamientos sensibles a penicilina fueron también sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación probadas. La resistencia a cefalosporinas de amplio espectro ocurrió sólo en cepas resistentes a penicilina. Se observó un porcentaje superior de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a cefotaxima y cefepima en las cepas resistentes a penicilina (Tabla 2).

Tabla 1. Resistencia a eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol y levofloxacino según la sensibilidad a penicilina en 103 cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

Sensibilidad a penicilina (punto de corte CIM)	Nº de cepas (%)	Nº de cepas resistentes (%)				
		Eritromicina	Cloranfenicol	Tetraciclina	Cotrimoxazol	Levofloxacino
Sensible a penicilina (CIM \leq 0,06 mg/L)	70 (68)	18 (25,7)	0 (0)	5 (7,1)	2 (2,8)	0 (0)
Resistente a penicilina (CIM 0,1-2 mg/L)	33 (32)	22 (66,6)	10 (30,3)	16 (48,5)	24 (72,7)	3 (9,1)
Total	103 (100)	40 (38,8)	10 (9,7)	21 (20,4)	26 (25,2)	3 (2,9)

CIM: concentración inhibitoria mínima.

Tabla 2. Resistencia a cefotaxima y cefepima según la sensibilidad a penicilina en 103 cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

Sensibilidad a penicilina (punto de corte CIM)	Nº de cepas (%)	Cefotaxima		Cefepima	
		I (%)	R (%)	I (%)	R (%)
Sensible a penicilina (CIM \leq 0,06 mg/L)	70 (68)	-	-	-	-
Intermedio a penicilina (CIM 0,1-1 mg/L)	25 (24,3)	4 (16)	-	4 (16)	-
Resistente a penicilina (CIM \geq 2 mg/L)	8 (7,7)	6 (75)	-	6 (75)	1 (12,5)
Total	103 (100)	10 (9,7)	-	10 (9,7)	1 (0,9)

I: número de cepas con resistencia intermedia a cefotaxima o cefepima; R: número de cepas con alto grado de resistencia a cefotaxima o cefepima; CIM: concentración inhibitoria mínima.

En las cepas resistentes a penicilina, un 75% presentaron algún grado de resistencia a cefotaxima y en un 87,5% se observó resistencia a cefepima, siendo dicha asociación de resistencia estadísticamente

significativa ($p < 0,001$).

Los valores de CIM₅₀ y CIM₉₀ y la sensibilidad de los antimicrobianos estudiados, vienen reflejados en la tabla 3.

Tabla 3. Actividad in vitro y sensibilidad de los antimicrobianos estudiados en 103 cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

	Rango (mg/L)	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% S	% R
Penicilina	0,03-2	0,03	1	68	32
Eritromicina	0,25-4	0,25	4	61,2	38,8
Cloramfenicol	1-8	1	4	90,3	9,7
Tetraciclina	1-4	1	4	79,6	20,4
Cotrimoxazol	0,25/4,75-2/38	0,25/4,75	2/38	74,8	25,2
Levofloxacin	0,5-4	0,75	1	97,1	2,9
Cefotaxima	0,03-2	0,03	1	90,3	9,7
Cefepima	0,12-4	0,12	1	89,4	10,6

CIM: concentración inhibitoria mínima; S: sensibilidad; R: resistencia

DISCUSIÓN

El conocimiento de los perfiles de sensibilidad y las tendencias en los patrones de resistencia observados en las cepas de *Streptococcus pneumoniae* puede ser de gran valor en el establecimiento de una política para el tratamiento antimicrobiano empírico de infecciones neumocócicas.

La sensibilidad intermedia a penicilina se observó por primera vez en Nueva Guinea en 1967¹⁰; cepas multirresistentes aparecieron en Sudáfrica en 1977^{11,12}. Los niveles de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina varían en función de diversos factores como el serogrupo, la edad, la muestra, la zona geográfica, etc. Respecto a la muestra clínica de donde proceden, las cepas invasoras presentan niveles de resistencia más bajos que las originarias del tracto respiratorio superior⁷. En nuestro estudio, las cepas invasoras presentaban un 23,8% de resistencia a penicilina, y las cepas no invasoras un 45%. En cuanto a las zonas geográficas, se observan diferencias muy acusadas de unos países a otros e incluso de una región a otra. En Europa, en países del este como Rumanía, se citan cifras de resistencia a penicilina del 48%¹³. En un estudio reciente realizado en Inglaterra y Gales, de 462 aislamientos

de *Streptococcus pneumoniae*, el 88,7% mostraron algún grado de resistencia¹⁴. Cifras bajas de resistencia a penicilina (0-15%) se han publicado en Alemania^{15,16} y Bélgica^{17,18}. Los últimos estudios sobre la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina en Estados Unidos, la sitúan entre el 25% en cepas invasivas¹⁹ hasta el 55% en cepas procedentes del tracto respiratorio²⁰. En cuanto a las cifras de prevalencia en España, en el estudio multicéntrico de vigilancia correspondiente a 1996-1997, sobre 1.113 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* procedentes de pacientes con infecciones del tracto respiratorio¹, se obtuvo un 24% de cepas con sensibilidad intermedia a penicilina y un 36% con resistencia de alto grado a la misma. En el trabajo de Oteo y col, sobre 300 cepas, se obtuvo un 65,6% de cepas con resistencia de alto o bajo nivel a penicilina³. El trabajo de Calvo y col comunica un 32,11% de cepas de *neumococos* resistentes a penicilina²¹, porcentaje prácticamente idéntico al obtenido en nuestro trabajo. Según nuestros resultados, el 24,3% de las cepas presentaron sensibilidad intermedia a la penicilina, con un 7,7% de cepas resistentes a la misma, cifras que concuerdan con la tendencia global al aumento en la prevalencia de cepas resistentes a penicilina, aunque con porcentajes

menores de resistencia que los presentados en la mayoría de estudios nacionales.

En Europa, el mayor porcentaje de cepas resistentes a eritromicina se ha publicado en Francia, con cifras de 41% de cepas resistentes, Bélgica con un 38,5%, y Rumanía, que comunica un 31% de resistencia^{22,17,13}. En España, Navarro y col en el año 2000 publican un trabajo con un 30,9% de cepas resistentes a eritromicina en 301 aislamientos clínicos²³. En el trabajo de Pérez-Trallero y col²⁴ de 2001, se comunica un 35% de resistencia a eritromicina, y en el estudio multicéntrico anteriormente citado se alcanza un 33,7% de cepas resistentes a eritromicina¹. En nuestro trabajo se demostró la tendencia ascendente en el porcentaje de cepas resistentes a eritromicina, que alcanzó un 38,8%.

Respecto a la resistencia a tetraciclina y cloramfenicol, en Europa destacan Rumanía, con porcentajes del 51 y 30%¹³, e Inglaterra con 48 y 22,7% de resistencia respectivamente¹⁴. En España, Navarro y col²³ comunican un 40,9% de resistencia a tetraciclina, y un 34% de resistencia a cloramfenicol, cifras muy superiores a las halladas en nuestro trabajo (20,4 y 9,7%, respectivamente).

En Europa, las cifras de resistencia a cotrimoxazol oscilan entre un 35%, en un estudio de vigilancia de ámbito nacional realizado en Francia²², hasta un 4,4% en un trabajo realizado en los Países Bajos²⁵. En España, García de Lomas y col, en el estudio de 53 cepas procedentes de portadores, comunican un 83% de cepas resistentes a cotrimoxazol²⁶. Se obtuvo un porcentaje menor de resistencia en el trabajo de Navarro y col²³, con un 66,4% de cepas resistentes, cifra muy superior al 25,2% de resistencia a cotrimoxazol hallado en nuestro trabajo.

La resistencia a levofloxacinó es muy baja en todos los trabajos publicados. En Estados Unidos se comunican cifras menores al 1% de resistencia a levofloxacinó^{20,27,28}. En un estudio europeo multicéntrico, sobre 1.191 cepas de *Streptococcus pneumoniae* recogidas entre 1997 y 1999, sólo se aisló una cepa resistente a levofloxacinó²⁹. En el trabajo de Oteo y col, sobre 300 aislamientos de *Streptococcus pneumo-*

niae recogidos entre 1999 y 2000, igualmente sólo se aisló una cepa resistente a levofloxacinó³. Estas cifras son similares a las encontradas en nuestro trabajo (2,9% de resistencia a levofloxacinó). Al igual que en nuestros resultados, en diferentes trabajos realizados no se ha obtenido una diferencia significativa en el porcentaje de resistencia a levofloxacinó en las cepas sensibles a penicilina y en las que presentaban algún grado de resistencia a penicilina^{3,29}. Otros estudios sí encuentran diferencia significativa en el porcentaje de resistencia a otras fluorquinolonas, como ciprofloxacino, en las cepas sensibles a penicilina y en las resistentes^{24,30}.

En cuanto a la prevalencia de cepas resistentes a cefotaxima, en los Estados Unidos, ya se ha informado de un 10-15% de cepas resistentes^{6,31}. En España, Ramos y col⁵ aíslan un 16% de cepas con algún grado de resistencia. Navarro y col²³ comunican un 13,9% de resistencia a cefotaxima. En nuestro trabajo las cifras son algo menores (9,7%).

En publicaciones iniciales realizadas en el año 1985, la actividad de cefepima frente a las cepas de *Streptococcus pneumoniae* era similar a la de cefotaxima^{32,34}. En el trabajo de Yee y col realizado sobre 162 cepas, el comportamiento de cefepima fue comparable a cefotaxima, siendo idéntico el porcentaje de cepas resistentes a cefotaxima y cefepima³⁵. Resultados semejantes aparecen en el estudio de vigilancia SENTRY a lo largo de 2 años, realizado por Jones y col, donde el 88% de los *neumococos* resistentes a penicilina fueron sensibles a cefepima, y el 92% de los mismos fueron sensibles a cefotaxima³⁶. Asimismo, en el artículo de Gómez-Lus y col, sobre 350 cepas de *Streptococcus pneumoniae*, se demuestra que cefepima y cefotaxima tienen muy buena actividad frente a las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina³⁷. Por otro lado, en el estudio realizado por Navarro y col, se observa que los resultados son comparables para cefotaxima y cefepima, tanto en las cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad intermedia a penicilina, como en las resistentes²³. Todas estas observaciones concuerdan con nuestros resultados, en los que obtuvimos una actividad similar

para cefotaxima y cefepima, confirmando-se una buena actividad de ambas cefalosporinas frente a las cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina.

La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* es una realidad, siendo necesario plantearse una estrategia para la vigilancia, prevención y control de las infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiples antimicrobianos, haciendo hincapié en un uso más prudente y juicioso de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. BAQUERO F, GARCÍA-RODRÍGUEZ JA, GARCÍA DE LOMAS J, AGUILAR L, y el Grupo Español de Vigilancia de Patógenos Respiratorios. 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: 357-359.
2. GARCÍA-MARTOS P, GALÁN F, MARIN P, MIRA J. Increase in high resistance to penicillin of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Cádiz, Spain. *Chemotherapy* 1997; 43: 179-181.
3. OTEO J, ALOS JI, GÓMEZ-GARCÉS JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: a multicentre surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 215-218.
4. LIÑARES J, TUBAU F. Resistencias a cefalosporinas en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 21-24.
5. RAMOS JT, SAAVEDRA J, RUIZ-CONTRERAS J, BRAVO J, SANZ F, NORIEGA AR. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 252-255.
6. THORNSBERRY C, BURTON PH, VANDERHOOF BH. Activity of penicillin and three third-generation cephalosporins against US isolates of *Streptococcus pneumoniae*: a 1995 surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 89-95.
7. 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: 3447-3454.
8. ALONSO-MANZANARES MA, GUTIÉRREZ-ZAFIAURRE MN, MUÑOZ-BELLIDO JJ, GARCÍA-RODRÍGUEZ JA. Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 25-30.
9. National Committee for Clinical Laboratory standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. M100-S12 NCCLS, 2002.
10. HANSMAN D, BULLEN MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2: 264-265.
11. APPELBAUM PC, BHAMJEE A, SCRAGG JN, HALLETT AF, BOWEN AJ, COOPER RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2: 995-997.
12. JACOBS MR, KOORNHOF HJ, ROBINS-BROWNE RM, STEVENSON CM, VERMAAK ZA, FREIMAN I et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-740.
13. PANA M, UNGUREANU V, MIHALCU F, VERENAU A, STANESCU C. Study of resistant pneumococci in Romania between 1973-1995. *Adv Exp Med Biol* 1997; 418: 471-473.
14. JOHNSON AP, WARNER M, GEORGE RC, LIVERMORE DM. Activity of moxifloxacin against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 411-415.
15. KIES RV, SIEDLER A, SCHMITT HJ, REINERT RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 482-487.
16. REINERT RR, SIMIC S, LAHAM A, REINERT S, LEMPERLE M, LUTTICKEN R. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients with respiratory tract infections in Germany from 1998 to 1999: results of a national surveillance study. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1187-1189.
17. VERHAEGEN J, VERBIST L. In vitro activity of the new ketolide telithromycin and other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* in Belgium. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 349-353.
18. VANHOOF R, CARPENTIER M, FAGNART O, GARRINO MG, GLUPCZYNSKI Y, GORDTS B, GOVAERTS D, MAGERMAN K et al. In vitro study on the antimicrobial activity of various antibiotics against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Belgium collected during winter 1998-1999. *Acta Clin Belg* 2000; 55: 312-322.
19. BELONGIA EA, PROCTOR M, VANDERMAUSE M, AHRABI FARD S, KNOBLOCH MJ, KELLER P et al. Antibiotic susceptibility of invasive

- Streptococcus pneumoniae* in Wisconsin, 1999. *WMJ* 2000; 99: 55-59.
20. DOERN GV, HEILMANN KP, HUYNH HK, RHOMBERG PR, COFFMAN SL, BRUEGGEMANN AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1721-1729.
 21. CALVO A, AMORES R, VALERO E, SEVILLANO D, PRIETO J. Actividad de distintos antimicrobianos frente a *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 345-350.
 22. GESLIN P, FREMAUX A, SISSIA G. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae*. *Arch Pediatr* 1996; 3 (Supl 1): 93-95.
 23. NAVARRO C, EGIDO P, ASPIROZ C, DURÁN E, GARCÍA C, RUBIO C et al. Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 314-318.
 24. PÉREZ-TRALLERO E, FERNÁNDEZ-MAZARRASA C, GARCÍA-REY C, BOUZA E, AGUILAR L, GARCÍA DE LOMAS J et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1 year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3334-3340.
 25. DE NEELING AJ, OVERBEEK BP, HORREVORTS AM, LIGTVOET EE, GOETTSCH WG. Antibiotic use and resistance of *Streptococcus pneumoniae* in The Netherlands during the period 1994-1999. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 441-444.
 26. GARCÍA DE LOMAS J, GIMENO C, MILLÁS E, BERMEJO M, LÁZARO MA, NAVARRO D et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric carriers in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 11-13.
 27. GOTTFRIED MH. Epidemiology of clinically diagnosed community-acquired pneumonia in the primary care setting: results from the 1999-2000 respiratory surveillance program. *Am J Med* 2001; 111 (Supl 9): 25-29.
 28. PFALLER MA, EHRHARDT AF, JONES RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice environment. *Am J Med* 2001; 111 (Supl 9): 4-12.
 29. SCHMITZ FJ, PERDIKOULI M, BEECK A, VERHOEF J, FLUIT AC. Molecular surveillance of macrolide, tetracycline and quinolone resistance mechanisms in 1191 clinical European *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(5): 433-436.
 30. CHEN DK, McGEER A, DE AZAVEDO JC, LOW DE, for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*. *New England J Med* 1999; 341: 233-239.
 31. WHITNEY CG, FARLEY MM, HADLER J, HARRISON LH, LEXAU C, REINGOLD A et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-1924.
 32. KESSLER RE, BIES M, BUCK RE, CHISHOLM DR, PURSIANO TA, TSAI YH et al. Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad spectrum beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 207-216.
 33. BODEY GP, DAHHSI H, LEBLANC B. In vitro studies of BMY-28142, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 265-269.
 34. VUYE A, PIJCK J. In vitro antibacterial activity of BMY-28142, a new extended-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 574-577.
 35. YEE YC, THORNSBERRY C, BROWN SD, BOUCHILLON SK, MARLER JK, RICH T. A comparative study of the in vitro activity of cefepime and other antimicrobial agents against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32 (Suppl B): 13-19.
 36. JONES RN, JENKINS SG, HOBAN DJ, PFALLER MA, RAMPHAL R. In vitro activity of selected cephalosporins and erythromycin against staphylococci and pneumococci isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1998. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 93-98.
 37. GÓMEZ-LUS R, NAVARRO C, EGIDO P, ASPIROZ C, GOÑI P, VERGARA Y et al. In vitro activity of cefepime and cefotaxime compared to six other agents against 350 penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Chemother* 2000; 12: 17-21.

