

4

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR NEUMOCOCO RESISTENTE A LA PENICILINA

*Hugo Trujillo

RESUMEN

El *Streptococcus pneumoniae*, que hasta hace poco era muy sensible a la penicilina, actualmente es resistente en un porcentaje variable en todo el mundo. En Colombia hay 9% de cepas con resistencia intermedia y 3% con resistencia total, cifra que se ha duplicado últimamente. Este hecho influye en la selección de los antibióticos. En las meningitis por cepas resistentes, la penicilina está contraindicada y en su lugar debe emplearse cefotaxime o ceftriaxone. Cuando las cepas son multirresistentes, agregar vancomicina o rifampicina. En la neumonía, otitis media y bacteremia, la penicilina o amoxicilina a dosis más altas siguen siendo de elección.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, penicilina, neumococo resistente a la penicilina

ABSTRACT

In the last decades *Streptococcus pneumoniae* has become resistant to penicillin around the world. Selection of adequate antibiotics for this infection has been controversial. Penicillin is not any more the drug of choice for meningitis caused by resistant pneumococcus. Cefotaxime or ceftriaxone should be used. For multidrug resistant strains add vancomycin or rifampin to cephalosporins. For pneumonia, otitis and occult bacteremia due to resistant pneumococcus penicillin or amoxicillin at higher dosis are still recommended.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, penicillin, resistant pneumococcus penicillin.

* *Infectólogo Pediatra de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Pediatra del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. S.A.*

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* ha sido tradicionalmente muy sensible a la penicilina. En la década del 40, cuando se inició el uso de la penicilina, la CIM⁹⁰ era de 0.003 mcg/ml. Actualmente las cepas resistentes tienen una CIM de ≥ 0.1 mcg/ml. La resistencia comenzó en Sur África, luego se extendió a Europa Oriental, España y ahora está en mayor o menor grado extendida por todo el mundo. Esta resistencia no es sólo a la penicilina sino que incluye otros antibióticos (1).

DEFINICIÓN

Se define sensible a la penicilina la cepa de *S. Pneumoniae* que es inhibida por una CIM de ≤ 0.06 mcg/ml. La resistencia puede ser intermedia o total. Las cepas con resistencia intermedia tienen una CIM de 0.1 a 1 mcg/ml. Aquellas con resistencia total tienen una CIM de ≥ 2 mcg/ml. A mayor resistencia a la penicilina mayor posibilidad de resistencia a otros antibióticos betalactámicos y no betalactámicos. En Sur África y en Estados Unidos, el 21.5% y 25-27% respectivamente de las cepas resistentes a la penicilina lo son también al cefotaxime. En España, 73% de las cepas resistentes a la penicilina son multirresistentes a 3 ó 4 antibióticos no betalactámicos: 36.6% al cloranfenicol, 51.0% a la eritromicina, 44.4% a la tetraciclina y 42.2% al trimetoprim-sulfa(2).

MECANISMO DE RESISTENCIA

Hasta el momento no se ha demostrado que el *S. Pneumoniae* produzca

betalactamasas. Su resistencia es mediada cromosómicamente. Se debe más bien a que las proteínas que se unen a las penicilinas (PBP) en la pared de la bacteria se modifican. Estas proteínas son las enzimas que participan en la síntesis del peptidoglican de la pared. Su modificación impide que la penicilina las reconozca y las inactive.

Hay cinco tipos de PBP de alto peso molecular: 1A, 1B, 2A, 2B y 2X y uno, el PBP3, de bajo peso molecular. Cambios en los aminoácidos en el centro activo del PBP2B parecen ser los responsables de su baja afinidad por la penicilina. Es probable que los genes que los codifican los tome el *S. Pneumoniae* de otras bacterias por transformación, tales como el *S. mitis*, *S. sanguis* y *S. mitior*. Cambios en los PBP 1A y 2X son responsables de la resistencia a las cefalosporinas y del PBP 2X a la oxacilina.

La diseminación de las cepas resistentes a la penicilina se debe a tres factores: 1) diseminación de los genes PBP mosaicos resistentes, 2) diseminación geográfica de clonas resistentes y 3) aumento en las CIM por mutación puntual en los genes de los PBP. El neumococo tiene una capacidad única de capturar moléculas de DNA del medio ambiente y sufrir cambios genéticos(3).

EPIDEMIOLOGÍA

En varias partes del mundo la resistencia del *S. Pneumoniae* se ha elevado considerablemente, causando preocupación, pues la penicilina dejaría de ser la droga de elección. En Europa, los países con más alta

resistencia son España (40%) y Hungría (36%). En Estados Unidos varía con cada Estado, pero sube hasta el 28%. En Latinoamérica tenemos información reciente, proveniente del Protocolo Internacional de Serotipificación del *S. Pneumoniae*, en esta región. En Colombia 12% de cepas son resistentes, 9% con resistencia intermedia y 3% con resistencia total. En los últimos meses la resistencia ha aumentado a 24%. Las cepas totalmente resistentes se concentran en Bogotá. En Medellín y Cali predominan las cepas con resistencia intermedia y en Medellín van en aumento. Los serotipos más frecuentes entre nosotros son en su orden: 14, 5, 23F, 1, 6B, 19F y 6A (4).

Mundialmente la resistencia a la penicilina se asocia a los serotipos 6B, 14, 19A, 23F, 9B y 19F, que son los más frecuentemente aislados de niños. En Colombia la resistencia se asocia a los siguientes serotipos: 14, 23F, 6B, 19F, 9V y 34. Los factores de riesgo de enfermedad y de ser portadores de cepas resistentes incluyen el uso previo de antibióticos, hospitalización y asistencia a guardería. Un clon multirresistente correspondiente al serotipo 23 F, aislado en Sur África, se extendió a España y luego a Estados Unidos (5).

MANEJO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR *S. PNEUMONIAE* RESISTENTE.

Hay cuatro tipos de infección cuyo manejo se ha discutido en la literatura:

1. Neumonía. Hay algunos estudios en niños y en adultos que muestran que cuando esta patología es causada por *S.*

Pneumoniae de resistencia intermedia a la penicilina (CIM de 0.1 a 1 mcg/ml), esta droga a una dosis alta de 150.000 a 250.000 U/Kg día es efectiva. Como alternativas se puede emplear una de las siguientes drogas, cefotaxime, ceftriaxone, vancomicina o imipenem. Cuando la resistencia es total (CIM de ≥ 2 mcg/ml) hay un grupo de pacientes que no responden a la penicilina y es necesario usar cefotaxime o ceftriaxone. En el caso de que se confirme resistencia a estas dos drogas (CIM ≥ 0.5 mcg/ml), emplear vancomicina o imipenem.

Cuando la neumonía amenaza la vida del paciente se recomienda terapia empírica inicial con cefotaxime o ceftriaxone. La vancomicina y el imipenem tenerlas como drogas de reserva. Igualmente en una infección grave por neumococo en un niño inmunocomprometido (3,5,6).

2. Meningitis. En este caso, al contrario de la neumonía, la concentración que se obtiene en el LCR al inyectar penicilina cristalina a altas dosis, no es suficiente para tratar pacientes con cepas de neumococo con resistencia intermedia y menos con resistencia total.

Dada la presencia entre nosotros de un 9% de cepas de *S. Pneumoniae* con resistencia intermedia, la penicilina no debe usarse como monoterapia de la meningitis. El cloranfenicol no parece estar indicado, pues se han informado fracasos, atribuidos a una elevada CBM (≥ 4 mcg/ml) para muchas de las cepas penicilino-resistentes, a pesar de tener una CIM baja (son cepas tolerantes al clorafenicol). Por esta razón se recomienda determinar la CBM de la cepa aislada antes de iniciar terapia con esta droga (7).

La droga de elección para tratar meningitis por *S. Pneumoniae* con resistencia intermedia a la penicilina es el cefotaxime o el ceftriaxone. Sin embargo, estos pacientes deben observarse cuidadosamente porque se han informado fracasos terapéuticos, en cuyo caso se recomienda vancomicina y rifampicina. Cuando la resistencia a la penicilina es total (CIM \geq 2mcg/ml) se recomienda un tratamiento empírico inicial con cefotaxime o ceftriaxone hasta obtener los resultados de sensibilidad. Si la cepa es sensible a las cefalosporinas de 3ra. generación se continúa con una de ellas. Si es resistente a éstas (CIM \geq 0.5 mcg/ml) se usa vancomicina (60 mgr/kg/día/en 4 dosis). Puede agregarse rifampicina al tratamiento con vancomicina-cefotaxime. Otros antibióticos que están en investigación son: eritromicina, imipenem, cefepime, clindamicina y teicoplanina. En niños puede utilizarse dexametasona, concomitantemente con vancomicina y rifampicina (3,5,8).

El problema creado por la presencia del nemococo resistente, entre nosotros, hace mandatorio el tamizaje de todos los aislamientos, principalmente de sangre, LCR y pleura, con el disco de oxacilina de 1 mcg. Un halo de inhibición de \geq 20 mm indica sensibilidad y equivale a una CIM de \leq 0.06 mcg/ml. Además, indica sensibilidad al cefotaxime y a la ceftriaxona. Un halo de inhibición de \leq 19 mm indica resistencia, pero no define entre intermedia y total. Para esto hay que hacer una CIM por microdilución en caldo, que es el estándar de oro, o emplear la E-test, más sencilla y

que correlaciona en el 95% con la prueba anterior. Está indicado repetir la punción lumbar en todos los casos con cepas resistentes con el fin de documentar la esterilización del líquido cefalorraquídeo.

3. Otitis media aguda. En caso de sospecha clínica de neumococo resistente, hacer en lo posible timpanocentesis para aislamiento y susceptibilidad de la bacteria a los antibióticos. Para los casos con resistencia intermedia (CIM 0.1-1.0 mcg/ml) se recomienda amoxicilina 80 mgr día en 3 dosis por 10 días. Hay varias alternativas: amoxicilina-clavulanato, eritromicina-sulfas, claritromicina, azitromicina, cefuroxime-axetil, cefprozil, cefpodoxima, clindamicina. En casos muy severos, vancomicina o ceftriaxona parenterales. Cuando la resistencia es total (CIM \geq 2 mcg/ml) la elección del antibiótico apropiado depende de la sensibilidad del aislamiento. Muchos son multirresistentes (9).

4. Bacteremia oculta. Hay información en la literatura sobre el tratamiento exitoso de la bacteremia oculta por *S. Pneumoniae* resistente, con amoxicilina, amoxicilina-clavulanato y varias cefalosporinas orales. En el paciente sintomático hay que hacer punción lumbar para excluir el diagnóstico de meningitis. Si no hay meningitis puede tratarse el paciente con ceftriaxone muscular y hacer hemocultivos de control para asegurarse de la erradicación de la bacteria. En caso de meningitis emplear cefotaxime o ceftriaxone, con o sin vancomicina, según el grado de resistencia (9). ■

REFERENCIAS

- (1) Krenenberger CB. Penicillin-Resistant Pneumococcal Infections. *Emerg Infect Dis.* 1996. 2: 121-123.
- (2) Friedland KI, McCracken GH,. Management of infections caused by antibiotic resistant **streptococcus pneumoniae**. *N Eng J Med.* 1994.331: 377-382.
- (3) Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Ped Clini N A.* 1995. 42: 519-537.
- (4) Castañeda E., Leal A.L., Castillo O. y col. Distribution of serotypes and antimicrobial Susceptibility of Invasive *Streptococcus* in Colombian Children. En publicación.
- (5) Lonks JP, Medeiros AA. The growing threat of Antibiotic-Resistant **Streptococcus pneumoniae**. *Med Clin N A.* 1995. 79: 523-535.
- (6) Lister PD. Multiply-Resistant Pneumococcus: Therapeutic problems in the Management of Serious Infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995, Supplement 1: 1825.
- (7) Friedland IR, Klugman KP. Failure of Chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet.* 1992; 339: 405-408.
- (8) Paris MM, Ramilo O, Mc Cracken GH. Management of Meningitis caused by Penicillin-Resistant **Streptococcus pneumoniae**. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. 39: 2171-2175.
- (9) Bradley JS, Kylan SL, Klugman KP et al. Consensus management of infections in children caused by **Streptococcus pneumoniae** with decreased susceptibility to penicillin. *Ped Inf Dis J* 1995; 14: 1037-1041.