

***Streptococcus pneumoniae*. Aparición de resistencia a los antibióticos**

José Luis Arredondo-García*

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños pequeños, personas con ciertas enfermedades subyacentes y pacientes de edad avanzada. Actualmente es una de las causas más comunes de meningitis bacteriana, de otitis media y una causa frecuente de bacteremia y neumonía. La tasa de mortalidad entre los pacientes de alto riesgo puede ser superior al 40% para las enfermedades bacterémicas y superior al 50% para la meningitis.

Al mismo tiempo que ha aumentado la incidencia de enfermedades neumocócicas graves, el índice de resistencia a los antibióticos de *Streptococcus pneumoniae* ha crecido.

Desde que se detectó por primera vez la resistencia a la penicilina en los neumococos a mediados de los años sesenta, las cepas resistentes se han propagado rápidamente a Sudáfrica, Asia, Europa y los Estados Unidos. Un porcentaje significativo de cepas también se ha reportado como resistente a los macrólidos, a la tetraciclina, y a la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol. Lo más alarmante ha sido el surgimiento de cepas resistentes a las cefalosporinas de amplio espectro, por ejemplo, la cefotaxima y la ceftriaxona, utilizadas en el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana. A menudo la prevalencia de cepas resistentes es mayor en los niños que en los adultos, especialmente en aquellos que asisten a escuelas infantiles.

En América Latina existen problemas importantes con los neumococos multirresistentes. Más de 20% de los neumococos aislados en Chile son re-

sistentes a la penicilina, mientras que en Argentina se ha encontrado que 15.6% de las cepas presenta resistencia intermedia y que otros el 4.1% es muy resistente. En Uruguay la resistencia a la penicilina parece ser menor (menos del 5%), pero la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es superior al 20%. En México se demostró que 58% de las cepas de neumococos aisladas son resistentes a uno o varios antimicrobianos y que 48% de las cepas muestran cierto grado de resistencia a la penicilina.

El mecanismo de resistencia de los neumococos a la penicilina es por la modificación de proteínas de unión a las penicilinas (PBP). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la penicilina o de otros antibióticos betalactámicos, es proporcional al número de PBP alteradas, es decir, las modificaciones adicionales de las PBP producen una mayor resistencia. La propagación de la resistencia a la penicilina empieza con la introducción de un clon específico, el cual se transmite posteriormente en forma horizontal o por mutaciones sucesivas que se producen en distintas cepas. El mejor ejemplo de expansión clonal es el clon multirresistente tipo 6B de neumococos resistentes, con características similares a las cepas que existen en España, el cual se introdujo en Islandia a fines de los años ochentas. Actualmente representan casi 70% de las cepas resistentes aisladas en dicho país. En Sudáfrica, donde las cepas resistentes son endémicas desde hace muchos años, el análisis molecular revela que una gran variedad de cepas parecen haber evolucionado en forma independiente hasta volverse resistentes a la penicilina en lugar de trans-

* Académico numerario.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José Luis Arredondo García. Instituto Nacional de Perinatología. Torre de Investigación. Montes Urales 800 5to piso, Col. Lomas Virreyes, C.P. 11000 México, D.F. Tel. 679-98-46.

mitirse en forma horizontal a partir de un clon resistente único. Los neumococos pueden presentar un nivel alto (CIM de la penicilina > 2 Mg/ml), o un nivel intermedio (CIM = 0.12 - 1 Mg/ml) de resistencia a la penicilina. Los pacientes con meningitis no responden satisfactoriamente al tratamiento con penicilina cuando presentan una infección con cepas resistentes o con resistencia intermedia a la penicilina; sin embargo, los pacientes con infecciones neumocócicas distintas de la meningitis causadas por cepas con resistencia intermedia a la penicilina, pueden responder satisfactoriamente a un tratamiento con dosis altas de penicilina por vía intravenosa. Hasta ahora, no se ha establecido perfectamente el tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas resistentes de neumococo, aunque es posible que se requieran vancomicina además de una cefalosporina, cloranfenicol, rifampicina o clindamicina. Sin embargo, es importante recordar siempre que la actividad de varias cefalosporinas orales disminuye en las cepas resistentes a la penicilina o con resistencia intermedia.

Para que los médicos puedan tratar adecuadamente a sus pacientes, es necesario que los laboratorios de microbiología clínica utilicen métodos de prueba que detecten con exactitud las cepas de neumococos resistentes. El Comité Nacional de Normas para Laboratorios Clínicos (NCCLS) de los Estados Unidos publicó recientemente un método de referencia para determinar los niveles de microdilución en caldo para neumococos (Cuadro I), y también describió un procedimiento de difusión en disco que puede aplicarse con algunos otros antimicrobianos.

Durante los años ochentas, el problema de los neumococos totalmente resistentes a la penicilina y multirresistentes se limitaba a España y Sudáfrica. Sin embargo, en la presente década, estas cepas resistentes han proliferado a tal grado que se encuentran en todo el mundo.

La interpretación clínica de la resistencia a la penicilina es compleja, por lo que los médicos deben tener cuidado de no interpretar los informes de laboratorio sobre resistencia, sin tomar en cuenta el sitio de la infección. La resistencia intermedia a la penicilina sólo es clínicamente importante en el tratamiento de la meningitis, donde no puede con-

fiarse en la acción de la penicilina ni del cloranfenicol contra estas cepas poco sensibles. Por lo tanto, se requieren cefalosporinas inyectables de tercera generación para tratar la meningitis, incluso cuando se deba a neumococos con resistencia intermedia a la penicilina.

Cuadro I. Sensibilidad y resistencia de *S. pneumoniae* a diferentes antimicrobianos

	sensibilidad ($\mu\text{g/ml}$)	resistencia intermedia ($\mu\text{g/ml}$)	resistencia ($\mu\text{g/ml}$)
cefotaxima	60.5	1	12
ceftriaxona	≤ 0.5	1	52
cloranfenicol	≤ 05	-	≤ 8
eritromicina	≤ 0.5	1 - 2	≤ 4
penicilina	≤ 05	0.12 - 1	≤ 2
tetraciclina	50.5	4	≤ 8
trimetoprim sulfametoxazol	≤ 0.5	1 - 2	64
vanmicina	≤ 1	$\leq 1 - 2$	64

NCCLS M100-55, 1994

En el contexto clínico de la neumonía neumocócica no existen datos que sugieran que la resistencia intermedia a la penicilina sea clínicamente importante, y la infección puede tratarse con agentes de primera línea como la amoxicilina. Tampoco existen datos objetivos que documenten bacteriológicamente el fracaso de la penicilina en el tratamiento de la neumonía neumocócica. Si bien se han publicado informes anecdóticos del fracaso de la eritromicina y del tratamiento con TMP-SMX, es necesario llevar a cabo estudios prospectivos a gran escala para determinar el efecto de estos patrones de resistencia sobre el tratamiento de la neumonía.

El tratamiento de la otitis media es una situación intermedia entre la neumonía y la meningitis. La penetración de los antibióticos en el oído medio es mayor que su penetración en el líquido cefalorraquídeo, aunque es limitada en comparación con los niveles séricos. Si bien el fracaso clínico del tratamiento de la otitis media se ha asociado con la presencia de neumococos totalmente resistentes a la penicilina en el oído medio, no se ha demostrado hasta la fecha que este fracaso se relacione con la persistencia de estas cepas. Por lo

tanto, es probable que el tratamiento empírico inicial de la otitis media todavía deba consistir en un medicamento de primera línea como las penicilinas, aunque debe considerarse la posibilidad de administrar dosis más altas en los países en los que se encuentran frecuentemente cepas resistentes a la penicilina.

Es evidente que pueden ocurrir infecciones por *Streptococcus pneumoniae* en muchos sitios del organismo, pero dentro de los más frecuentes tenemos a la meningitis, otitis media, sinusitis, neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias.

Dado que la meningitis es una infección que pone en peligro la vida, es primordial elegir el antimicrobiano más adecuado para iniciar el tratamiento. Por esta razón, generalmente se recomienda utilizar una cefalosporina inyectable de tercera generación para el tratamiento de estas infecciones, ya que la mayoría de los neumococos son muy sensibles a estos agentes.

Referencias

1. Bradley JS, Kaplan SE, Klugman KP, Leggiadro RJ. Consensus Management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. *Paediatric Infect Dis J*. 1995;14(12):1037-41.
2. Johnson AP, Speller DC, George RC, Warner M, Dommgue G, Estration A. Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales. results of observational surveys in 1990 and 1995. *BMJ* 1996;312(7044):1454-6.
3. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, Hepman BB, Schwartz B, Appleton MA, Cleveland KO, Szetto HC, Hill BC, Tenover FC, Elhot JA, Facklam RR. Risk factors for carriage of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis Tennessee. *J Pediatr* 1966;128(6):757-64.
4. Plouffe JF, Bremman RE, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. Franklin Country Pneumonia Study Group *JAMA* 1996;275(3):194-8.