

El neumococo resistente

F. Manresa

Servei de Pneumologia. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona.

Desde el descubrimiento de la penicilina, se consideró universal su actividad frente al neumococo. La importancia clínica de la resistencia del neumococo a los antibióticos se inicia en Suráfrica en 1977, con la epidemia causada por cepas altamente resistentes que determinó una elevada mortalidad en pacientes con meningitis. Desde entonces en diferentes países, incluida España, se llevan a cabo estudios sistemáticos de la sensibilidad antibiótica del neumococo y de la revisión de estos estudios se puede concluir: *a)* que se trata de un problema de dimensión universal, debido en gran parte, según datos epidemiológicos, a la dispersión de neumococos resistentes a partir de "cuatro focos importantes": España, Suráfrica, México y Europa del Este, y *b)* que el porcentaje de cepas resistentes a la penicilina y a otros antibióticos observado en muchos países parece ser creciente¹.

El interés por el neumococo resistente a los antibióticos y particularmente a la penicilina se debe a tres hechos fundamentales: *a)* la importancia del neumococo como agente causal de las infecciones respiratorias bajas y en especial de la neumonía adquirida en la comunidad; *b)* la elevada coexistencia de resistencia múltiple a varios antibióticos de amplio espectro, y *c)* la dispersión y crecimiento progresivos de este problema sanitario.

El mecanismo de resistencia a la penicilina (y otros betalactámicos) es la alteración de la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina (*penicillin-binding proteins*, PBP) y no se debe a mutaciones que reducen la accesibilidad de la penicilina a las PBP, ni a la producción de betalactamasas. Las PBP son enzimas situadas en la cápsula del neumococo, fundamentales para la síntesis de su pared celular. La penicilina se fija en estas enzimas e inhibe la síntesis de la pared celular determinando la muerte del neumococo. Por tanto, las alteraciones en la estructura de una o varias PBP determinarán una pérdida de afinidad por la penicilina. Ésta es de

grado variable y por ello aumentos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina en un medio infectado por neumococo (como consecuencia del aumento de dosis de antibiótico) pueden incrementar la capacidad de fijación de la penicilina en las enzimas capsulares e inhibir parcial o totalmente el crecimiento bacteriano. Esta resistencia se adquiere de forma gradual o escalonada².

El concepto de susceptibilidad del neumococo a la penicilina –y a otros antibióticos– es eminentemente microbiológico. Así, se considera que el neumococo es sensible cuando la CMI de un antibiótico sobre su crecimiento es baja. Este concepto de resistencia a la penicilina está directamente ligado al fallo terapéutico observado en los casos de meningitis y se sitúa alrededor de 0,8 µg/ml de concentración máxima alcanzada en el líquido cefalorraquídeo tras dosis elevadas de penicilina por vía intravenosa. Por ello convencionalmente se define como cepas de neumococo sensibles a la penicilina a aquellas con una CMI ≤ 0,06 µg/ml, parcialmente resistentes, las que tienen una CMI entre 0,1-1 µg/ml y altamente resistentes a las de una CMI > 2 µg/ml³.

La resistencia del neumococo a otros antibióticos, como el cloramfenicol, rifampicina, macrólidos, trimetoprim o sulfamidas, es diferente y se debe a alteraciones cromosómicas, a mutaciones enzimáticas, a la aparición de genes codificadores o de enzimas inductoras de transferasas^{2,3}. La importancia de este tipo de resistencia, especialmente la que se refiere a los macrólidos (modificación del gen *erm* AM) estriba en que, a diferencia de lo que sucede con los betalactámicos, es una resistencia absoluta, es decir, las modificaciones de la CMI –dosis del antibiótico– no permiten alterar su efectividad clínica².

Sin embargo, recientemente se han descrito casos de fallo terapéutico de las cefalosporinas de tercera generación en casos de meningitis y neumonía causadas por neumococos resistentes a estos fármacos^{2,4,6}. La gravedad de este problema estriba en tres puntos: *a)* la necesidad del empleo de vancomicina, que es un antibiótico mucho más caro que la penicilina y las cefalosporinas; *b)* la sustitución de penicilina por cefalosporinas ya no constituye una opción "absolutamente" eficaz, y *c)* la adquisición de la resistencia a la cefalosporina por parte

Correspondencia: Dr. F. Manresa.
Servei de Pneumologia. C.S.U. Bellvitge.
Feixa Llargà, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Recibido: 10-2-97; aceptado para su publicación: 18-2-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 367-368

del neumococo no es escalonada como en el caso de la penicilina, sino sumamente rápida y es probable que sea cada día más frecuente².

¿Cuál es la verdadera importancia del problema del neumococo resistente en España? Según datos de 1994 recogidos en diferentes regiones y aportados por el Centro Nacional de Microbiología e Inmunología Sanitarias⁷, los niveles de resistencia del neumococo a la penicilina fueron del 31% de resistencia parcial y el 8,7% de resistencia elevada. La frecuencia de resistencia a eritromicina alcanza el 17%, el 50% para la tetraciclina y 24,5% para el cloramfenicol. Por lo tanto, hay que considerar que la gran mayoría de cepas de neumococo causantes de infecciones pulmonares (y extrapulmonares) son sensibles o moderadamente resistentes.

La presentación clínica de la neumonía por una cepa de neumococo resistente no difiere de la causada por un germen sensible. En Bellvitge, Pallarés et al⁸ estudiaron los posibles factores de riesgo que permitieran identificar una neumonía causada por un neumococo resistente. Comprobaron que: a) el uso de antibióticos betalactámicos los meses previos; b) la hospitalización escasos meses antes del episodio; c) que la neumonía fuera de origen nosocomial; d) haber sufrido una neumonía durante el año anterior al episodio índice, y e) la presencia de criterios de gravedad al ingreso constituían factores de riesgo para la aparición de neumonía neumocócica bacterémica. Sin embargo, a medida que se ha adquirido experiencia y los índices de resistencia aumentaron, estos factores de riesgo perdieron poder discriminativo, de modo que actualmente es muy difícil prever si el neumococo causante de la neumonía es resistente o no⁶.

La neumonía neumocócica grave causada por neumococo resistente ¿se acompaña de mayor mortalidad? En el reciente estudio de Pallarés et al⁶ se estudia el efecto de la resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas en la mortalidad de 504 casos de neumonía neumocócica demostrada y se comprueba que, una vez eliminados los factores que pueden confundir los resultados del análisis estadístico comparativo, los niveles habituales de resistencia antibiótica no se asocian a un incremento en la mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica grave.

El tratamiento de la neumonía por neumococo resistente ha sido analizado recientemente por diferentes autores^{6,8-10}, que han resaltado la importancia del beneficio que se podría obtener si se modifica la terapia antibiótica convencional según la incidencia creciente de cepas de neumococo resistente a la penicilina y a cefalosporinas de tercera generación, y los fracasos terapéuticos observados en casos tratados con aminoglucósidos.

Las concentraciones séricas de betalactámicos que se obtienen empleando la vía intravenosa son muchas veces superiores a la MIC de neumococos sensibles y mo-

deradamente resistentes a la penicilina. Es muy probable que los pacientes con neumonía y sepsis causadas por neumococos moderadamente resistentes a la penicilina respondan a dosis elevadas de betalactámicos por vía intravenosa (ampicilina, amoxicilina, penicilina)⁹. Nuestra experiencia demuestra que los casos de neumonía causada por cepas con MIC superiores a 2 µg/ml no responden adecuadamente al tratamiento convencional con penicilina y, por lo tanto, en aquellos casos con factores de riesgo de mortalidad y/o de sufrir infección por gérmenes altamente resistentes (neumonía probablemente neumocócica que no responde a penicilina intravenosa y en áreas de elevada incidencia de neumococo resistente), es recomendable utilizar inicialmente ceftriaxona o cefotaxima por vía intravenosa^{6,8}.

Según los datos epidemiológicos actuales de nuestro país, se confirma que los niveles de resistencia del neumococo a las cefalosporinas de tercera generación son muy bajos (9%); sin embargo, en aquellas regiones donde existe una elevada prevalencia de este tipo de resistencia debe utilizarse de entrada la vancomicina por vía intravenosa. Igualmente, en infecciones del SNC causadas por cepas de neumococo resistente a la penicilina es aconsejable iniciar tratamiento con vancomicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. Clin Infect Dis 1992; 15: 77-83.
2. Liñares J, Alonso T, Pérez JL, Domínguez MA, Pallarés R, Martín R. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1992; 30: 279-288.
3. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-Drug resistance. N Engl J Med 1996; 333: 1.445-1.454.
4. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. N Engl J Med 1994; 330: 1.247-1.252.
5. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of Infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1992; 15: 119-127.
6. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J, Ariza J, Rufí G et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987; 317: 18-22.
7. Bouza E. Infección neumocócica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. Rev Enfer Infecc Microbiol Med 1993; 11 (Supl 1): 15-22.
8. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F et al. Resistance to penicillin and cephalosporin. Hand mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995; 333: 474-480.
9. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population based study. Clin Infect Dis 1994; 19: 884-890.
10. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994; 331: 377-382.