

NEUMONIA CAUSADA POR NEUMOCOCOS RESISTENTES A LA PENICILINA

R. Pallarés

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Medicina. Hospital de Bellvitge Princeps d'Espanya y Universidad de Barcelona. L'Hospitalet, Barcelona.

Las infecciones de las vías respiratorias bajas constituyen una patología común que comporta una considerable morbilidad y mortalidad, siendo *Streptococcus pneumoniae* el agente causal más frecuente de la neumonía adquirida en la comunidad¹. La penicilina ha sido clásicamente el antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía neumocócica; no se había considerado estrictamente necesario determinar la sensibilidad *in vitro*, al menos de forma rutinaria, debido a la uniforme sensibilidad de dicho microorganismo a la penicilina y a la gran mayoría de agentes antimicrobianos^{1,2}.

Un hecho de especial trascendencia fue la descripción en 1967 por Hasman y Bullen³ de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida (resistentes) a penicilina, definida como aquellas cepas con concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) $\geq 0,1 \mu\text{g/ml}$. Desde entonces se están detectando, con una frecuencia creciente, infecciones causadas por neumococos resistentes a penicilina, la mayoría por cepas con resistencia moderada (CIMs $0,1 - 1 \mu\text{g/ml}$) y más excepcionalmente por cepas con alta resistencia (CIMs $\geq 2 \mu\text{g/ml}$)²; muchos de estos neumococos muestran resistencia a varios antibióticos (cepas multirresistentes), lo que puede conllevar una problemática importante en el manejo de dichos pacientes.

Fue en Sudáfrica donde aparecieron en 1977 un elevado número de casos de infecciones por neumococos con alta resistencia a la penicilina, en una población fundamentalmente infantil que estaban hospitalizados con enfermedades graves y/o malnutrición. Muchos de estos pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo⁴⁻⁶; dichas infecciones cursaron con una elevadísima mortalidad, especialmente en los casos con meningitis^{5,6}. Ha sido también en nuestro país, donde se ha observado una alta incidencia de infecciones causadas por cepas de neumococos resistentes a penicilina, y a otros antibióticos, así como de portadores nasofaríngeos de dichas cepas⁷⁻¹¹.

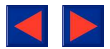
La resistencia de los neumococos a la penicilina no es una resistencia total como la producida por enzimas inactivantes (ejemplo: *Haemophilus* productores de betalactamasa) sino que se cree debida a alteracio-

nes de las PBP's (proteínas fijadoras de penicilina), lo que hace que disminuya la afinidad de la penicilina a fijarse a dichas proteínas, produciéndose una resistencia de forma gradual². Esta resistencia es cruzada con otras penicilinas y antibióticos betalactámicos, aunque dichos niveles de resistencias son en general mucho más bajos para algunos de estos agentes⁷. Por ejemplo, los niveles de resistencia de las cefalosporinas de 3.^a generación, como cefotaxima y ceftriaxona (las otras cefalosporinas son por lo general menos activas) o el imipenem, son varias veces inferiores a los de penicilina G (CIMs de 2 a 4 veces inferiores); esto hace que, con los niveles actuales de resistencia a penicilina, dichos antimicrobianos sean sensibles. Sin embargo, sería de esperar que en cepas con muy alta resistencia a la penicilina, la resistencia a estas cefalosporinas o al imipenem sea más elevada y pueda conducir a fallos terapéuticos. Así, la efectividad de un tratamiento con penicilina u otro betalactámico dependerá, al menos en gran medida, de poder alcanzar un buen índice terapéutico definido como: nivel del antibiótico en el tejido infectado/CIMs. Datos recientes del laboratorio de microbiología de nuestro hospital^{7,8,12} muestran que de 379 neumococos aislados de hemocultivos, 10,5 % fueron resistentes a penicilina (CIMs $0,1-8 \mu\text{g/ml}$), 1,8 % a eritromicina-clindamicina, 39 % a trimetoprim-sulfametoxazol y 51 % a tetraciclina. Todas las cepas fueron sensibles a vancomicina. De 76 cepas aisladas de pacientes con neumonía (líquido pleural, cepillado bronquial o punción pulmonar) el 25 % fueron resistentes a penicilina, 5,3 % a eritromicina-clindamicina, 42 % a trimetoprim-sulfametoxazol y 53 % a tetraciclina¹².

Es de destacar a su vez el alto porcentaje de portadores nasofaríngeos de neumococos en Barcelona, 159 de 326 niños eran portadores de neumococos; 36 % de ellos fueron resistentes a penicilina¹¹.

El uso de forma indiscriminada de antibióticos en nuestro medio ha podido contribuir al desarrollo de este elevadísimo número de resistencias.

En nuestra casuística con 24 casos de neumonía bacteriémica por neumococos resistentes a penicilina, al compararlos con un grupo control de pacientes con



la misma infección por neumococos sensibles, identificamos las siguientes características que resultaron ser más frecuentes en los casos que en los controles: 1) haber recibido antibióticos betalactámicos previos; 2) haber sufrido uno o varios episodios de neumonía previa; 3) haber adquirido la neumonía estando ingresado en el hospital; 4) haber estado hospitalizado en los últimos meses y 5) tener una enfermedad de base grave¹³. No obstante, se debería resaltar que no todos nuestros pacientes con neumococos resistentes tenían los «factores predisponentes» previamente citados¹³.

No está bien aclarado en la literatura, si la penicilina es el tratamiento adecuado de la neumonía causada por neumococos con sensibilidad disminuida a la misma. En nuestro estudio, los casos de neumonía neumocócica bacteriémica causada por neumococos con CIMs $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, respondieron a dosis altas de penicilina G endovenosa (6-12 millones U/día), mientras que aquellos casos de resistencia más elevada fallaron al tratamiento¹³.

¿Cuál debería ser en nuestro medio la conducta terapéutica actual ante un paciente con neumonía neumocócica?

Si el paciente es visto al inicio del cuadro y tenemos una alta sospecha diagnóstica de neumonía neumocócica, creemos que con los datos actuales de resistencia, la elección empírica del antibiótico se debería basar fundamentalmente en el estado de gravedad del paciente. Si está en situación grave, se debería cubrir la posibilidad de infección por neumococos altamente resistentes a penicilina, especialmente si los «factores predisponentes» mencionados previamente están presentes; por lo tanto, no se le debería administrar penicilina o ampicilina, sino un antibiótico alternativo, como eritromicina o una cefalosporina de 3.^a generación (cefotaxima o ceftriaxona). Si por el contrario, la situación clínica no es grave y los «factores predisponentes» no están presentes, creemos que el tratamiento convencional con penicilina podría seguir siendo el de elección. No obstante, se debería tener presente que no se conoce si dichas neumonías, incluso las causadas por cepas moderadamente resistentes, responderán a dosis convencionales de penicilina procaína intramuscular o amoxicilina oral. Por ello, si un paciente bajo estos tratamientos no responde adecuadamente, además de sospechar que la neumonía pueda tener otra etiología (ejemplo *Mycoplasma* o *legionella*), se debería considerar la posibilidad de que se trata de un neumococo resistente y cambiar a un antibiótico adecuado. Un hecho de especial trascendencia podría ser el incremento de resistencia de neumococos a eritromicina, tal como se viene observando en Sudáfrica¹⁴.

En el caso de que conozcamos que el enfermo está afecto de neumonía por cepas de neumococos con MICs a penicilina G $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, la penicilina G endovenosa a dosis altas podría ser adecuada, mientras que si el grado de resistencia es más elevado sería aconsejable el tratamiento con un fármaco alternativo, como eritromicina o una cefalosporina de 3.^a ge-

neración (cefotaxima o ceftriaxona). El empleo de vancomicina debería reservarse para aquellos casos de neumonía neumocócica con muy alta resistencia a penicilina asociada a resistencia antibiótica múltiple. Si el paciente tiene neumonía y meningitis neumocócica concomitante se debería tratar, incluido las cepas moderadamente resistentes, con una cefalosporina de 3.^a generación o vancomicina¹⁵.

En la actualidad, el tratamiento clásico de la enfermedad neumocócica con penicilina ha dejado de ser uniforme, haciéndose preciso determinar la sensibilidad *in vitro* de todos los neumococos aislados de muestras clínicas significativas, así como de elegir el antibiótico más adecuado en cada paciente. Son necesarios estudios clínicos amplios para poder determinar la terapéutica antibiótica más idónea para los pacientes con infecciones por neumococos resistentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts RB. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and practice of infectious diseases. John Wiley & Sons. New York 1985; 1124-1132.
2. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. Eur J Clin Microbiol; 6:367-377.
3. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967; 2:264-265.
4. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Borwne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, Miller GB, Witcomb MA, Isaacson M, Ward JI, Austrian R. Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 1978; 199:735-740.
5. Ward J. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: clinical and epidemiologic aspects. Rev Infect Dis 1981; 3:254-266.
6. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Brown AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. Lancet 1977; 2:995-997.
7. Liñares J, Perez JL, Garau J, Murgui L, Martín R. Comparative susceptibilities of penicillin-resistant pneumococci to cotrimoxazole, vancomycin, rifampin and fourteen B-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 1984; 13:353-359.
8. Liñares J, Garau J, Domínguez C, Pérez JL. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumococcal disease. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23:545-548.
9. Casal J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: serotype distribution of penicillin resistant strains in Spain. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22:222-225.
10. Latorre C, Juncosa T, Sanfeliu I. Antibiotic resistance and serotypes of 100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in a children's hospital in Barcelona, Spain. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28:357-359.
11. Pérez JL, Liñares J, López de Goicoechea MJ, Martín R. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in childhood carriers. J Antimicrob Chemother 1987; 19:278-280.
12. Pallarés R, Liñares J. Neumococos resistentes a penicilina: necesidad de un replazamiento de la terapéutica antibiótica. III Congreso SEIMC. Granada 8-11 mayo 1988.
13. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J, Ariza J, Ruff G, Murgui L, Dorca J, Viladrich PF. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteriemic pneumonia caused by penicillin resistant pneumococci. N Engl J Med 1987; 317:18-22.
14. Kulgman KP, Koornhof HJ. Bacteremic pneumonia caused by penicillin resistant pneumococci. N Engl J Med 1988; 318:123-124.
15. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Ruff G, Ariza J, Pallarés R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin resistant pneumococci. Am J Med 1988; 84:839-846.