

# DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA EN *Streptococcus pneumoniae* Y CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA POR NEUMOCOCOS RESISTENTES

Fe Tubau Quintano<sup>1</sup> y Román Pallarés Giner<sup>1</sup>

Servicios de Microbiología<sup>1</sup> y Enfermedades Infecciosas<sup>2</sup>. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

## NOTA DE LOS EDITORES

El problema de la resistencia antibiótica en *Streptococcus pneumoniae*, de su importancia en nuestro ámbito geográfico y de las consecuencias sobre el tratamiento antibiótico de las infecciones neumocócicas fue motivo de una revisión en un número anterior de este Boletín [*Bol Control Calidad SEIMC* 1999; 11(1):23-31]. En dicha revisión se pretendió ofrecer una visión general amplia, pero con un enfoque particular dirigido al objeto de ese control: un caso de meningitis neumocócica producida por una cepa con resistencia elevada a la penicilina e intermedia a las cefalosporinas de tercera generación. El presente control, por el contrario, versa sobre un caso de infección respiratoria causada por un neumococo con resistencia intermedia a la penicilina. Algunos de los conceptos vertidos en la revisión antes mencionada tienen aplicación sobre el caso que ahora nos ocupa. Sin embargo, orientado por algunas conclusiones derivadas del análisis general de los resultados, les ha parecido conveniente a los responsables del Control de Calidad SEIMC volver a insistir en los aspectos básicos de la detección de la resistencia. De la misma manera, el análisis de los comentarios que sobre el tratamiento hicieron algunos de los participantes ha aconsejado hacer una revisión centrada en la infección respiratoria. Se trata, en ambos aspectos, de puestas al día realizadas por personas con reconocida solvencia y conocimientos.

## DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Los aspectos metodológicos y técnicos recomendados para el estudio de la sensibilidad antibiótica en las cepas de *S. pneumoniae* están perfectamente descritos y analizados en los documentos, M2-A6 (1997), M7-A4 (1997) y M100-S9 (1999) editados por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Asimismo, el documento M100-S10, publicado en el 2000 por dicho Comité, recoge las últimas modificaciones realizadas en la interpretación de la sensibilidad de algunos antibióticos.

Actualmente, y ante la alta frecuencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a otros grupos de antibióticos, es obligatorio realizar de forma rutinaria pruebas de sensibilidad antibiótica en todos los aislamientos procedentes de muestras con significación clínica, como pueden ser los hemocultivos, muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros líquidos estériles.

El NCCLS recomienda, además, utilizar en estos casos un método cuantitativo de microdilución, con el cual puede determinarse el valor exacto de la CMI, sobre todo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y de otros grupos de antibióticos que puedan ser alternativas terapéuticas en las infecciones graves. En las cepas aisladas de las llamadas "muestras no invasivas", como los exudados óticos o esputos, es aconsejable realizar también estudios de sensibilidad antibiótica, más por motivos epidemiológicos que por necesidad clínica, aunque en estos casos podría utilizarse en primer lugar un método de difusión con disco como prueba de cribado para detectar las cepas resistentes a la penicilina y a otros antibióticos.

### Detección de la resistencia a la penicilina

En el estudio de la sensibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina, es importante recordar que **el método de difusión con un disco no es un método fiable para la detección de la resistencia a dicho antibiótico**, debido a la ausencia de correlación entre los halos de inhibición del disco de penicilina y la CMI correspondiente. Así, las cepas con resistencia intermedia o de bajo nivel a la penicilina (CIM entre 0,12  $\mu\text{g/ml}$  y 1  $\mu\text{g/ml}$ ) pueden presentar halos de inhibición con el disco de penicilina relativamente grandes. No nos deben extrañar, por tanto, los resultados obtenidos en el presente Control de Calidad SEIMC, en donde sólo el 6,6% de los participantes que basaron la detección de la resistencia a la penicilina exclusivamente en la técnica de difusión con disco clasificaron la cepa correctamente como intermedia, mientras que cerca del 40% la informaron como sensible. Cuando la técnica de disco se complementó con un método cuantitativo, como el E-test<sup>®</sup>, el porcentaje de los que acertaban en la categoría de sensibilidad subió hasta casi el 75%.

Como método alternativo de cribado, el NCCLS aconseja emplear discos de oxacilina de 1  $\mu\text{g}$  para detectar las cepas resistentes a la penicilina. Los halos de inhibición inferiores a 19 mm con el disco de oxacilina se correlacionan bien con la resistencia a la penicilina. Sin embargo, hay que resaltar que esta prueba no discrimina bien entre las cepas con resistencia intermedia y las cepas con resistencia elevada (CIM  $\geq$  2  $\mu\text{g/ml}$ ). En estos casos debe emplearse un método cuantitativo para determinar la CMI exacta a la penicilina, ya sea el método de referencia de microdilución o el método de difusión con tiras de E-test<sup>®</sup>. La correlación entre las CMI obtenidas mediante el E-test<sup>®</sup> y el método de microdilución es buena aunque, en ocasiones, el valor de la CMI determinado por aquél puede ser una dilución menor respecto al obtenido por la técnica de microdilución, algo que también se observan en los resultados del presente control.

## Detección de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación

Los métodos de difusión tampoco resultan satisfactorios para la detección de la resistencia a la cefotaxima o la ceftriaxona. Al igual que en el caso de la penicilina, se han buscado soluciones alternativas utilizando discos de cefuroxima o ceftizoxima. Sin embargo, los resultados obtenidos no son por ahora concluyentes. No se dispone, en nuestra opinión, de un buen método de cribado y debe determinarse la CMI de la cefotaxima o de la ceftriaxona mediante un método cuantitativo (microdilución o E-test®) cuando sea aconsejable por razones clínicas.

## Detección de la resistencia a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

A diferencia de los ejemplos anteriores, los métodos de difusión con disco, sí resultan fiables para la detección de la resistencia a este grupo de antibióticos. Más aún, en ocasiones, pueden servir de ayuda en la caracterización fenotípica del mecanismo de resistencia, contrariamente a lo que puede ocurrir si se utiliza únicamente un método de microdilución. Concretamente, al utilizar el método de difusión con disco, puede diferenciarse el fenotipo de resistencia debido a alteraciones en el lugar de actuación de estos compuestos (el ARN ribosomal y la síntesis de proteínas), del originado por la expulsión activa de la eritromicina y de los compuestos análogos de 14 y 15 átomos fuera de la célula bacteriana.

El primero de los mecanismos confiere resistencia cruzada a todos los macrólidos (M), incluyendo los derivados con núcleos de 14, 15 y 16 átomos, a las lincosamidas (L) y a las estreptograminas B (S<sub>B</sub>). Este fenotipo, referido como MLS<sub>B</sub>, es el más frecuente en nuestro medio y puede expresarse, a su vez, de forma constitutiva o de forma inducible. En el primer caso, al estudiar la cepa mediante el método de difusión, no se observa halo de inhibición del crecimiento alrededor del disco de eritromicina (macrólidos) y tampoco del de clindamicina (lincosamidas) sin que, obviamente, exista interferencia de uno respecto del otro disco de antibiótico. En el fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible, por el contrario, al colocar los discos de eritromicina y clindamicina a suficiente distancia, alrededor de 1,5 cm uno de otro, puede observarse la influencia de la eritromicina sobre la clindamicina cuyo halo queda recortado por interferencia del primer antibiótico.

Más recientemente, se ha descrito un segundo mecanismo que confiere únicamente resistencia a los compuestos de 14 y 15 átomos, incluida la eritromicina, y sensibilidad a los de 16, a las lincosamidas y estreptograminas. Como se ha dicho, implica la expulsión activa de estos compuestos hacia el exterior de la célula. Este fenotipo, denominado M, es muy poco frecuente en nuestro medio. Al revés de lo que ocurre con las cepas que presentan el fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible, cuando se colocan los discos de eritromicina y clindamicina a una distancia conveniente, se observa una inhibición del crecimiento alrededor del disco de la eritromicina y un halo con diámetro  $\geq 25$  mm con el disco de clindamicina, no detectándose ninguna influencia entre ambos discos de antibiótico.

En resumen, en los casos en los que se observe una discordancia entre la sensibilidad a la eritromicina u a otros macrólidos de 14 y 15 átomos y la sensibilidad a las lincosamidas, el empleo de los métodos de microdilución debería ser complementado mediante un método de difusión con disco, con la finalidad de caracterizar el fenotipo de resistencia.

## **CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA PRODUCIDA POR NEUMOCOCOS RESISTENTES**

### Introducción

Las infecciones de las vías respiratorias son una causa habitual de consulta médica, siendo bien conocido que alrededor del 80% están producidas por virus. Sin embargo, en una proporción considerable de casos, dichas infecciones obedecen a una etiología bacteriana, especialmente por *S. pneumoniae* y, en menor medida, por *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* u otros patógenos.

*S. pneumoniae* es el agente causal más importante de ciertas infecciones graves adquiridas en la comunidad, como es el caso de la neumonía y la meningitis, así como de otras menos graves como la otitis media, sinusitis y reagudizaciones de la bronquitis crónica. En los casos de neumonía neumocócica del adulto la mortalidad es de alrededor de 5%, alcanzando hasta un 25-30% cuando el cuadro de neumonía es grave desde el punto de vista de presentación clínica.

En los últimos años se han producido cambios importantes en la epidemiología de la infección neumocócica. En primer lugar, el incremento de la prevalencia de dichas infecciones en determinados grupos de riesgo, como son los pacientes ancianos, los que tienen infección por el VIH y aquéllos que presentan enfermedades debilitantes crónicas. En segundo lugar, el desarrollo de la resistencia a los antibióticos con los consiguientes problemas terapéuticos. Así, durante la década de los años ochenta y noventa se ha observado en todo el mundo el desarrollo de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina (por alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina), así como a otros múltiples antibióticos.

Desde el punto de vista terapéutico, es importante conocer que los neumococos resistentes a la penicilina presentan resistencia cruzada con el resto de  $\beta$ -lactámicos, aunque existen variaciones según cada antibiótico en particular. Las cefalosporinas parenterales que, en general, conservan mejor actividad frente a las cepas de neumococo resistentes a la penicilina son la cefotaxima, ceftriaxona, ceftioxima y cefepima; los carbapenémicos, como el imipenem y meropenem, son más activos que las cefalosporinas; entre los  $\beta$ -lactámicos orales, la amoxicilina es la más activa seguida de la cefuroxima y cefpodoxima. Es importante resaltar que otras cefalosporinas como la cefixima, cefaclor y ceftazidima tienen poca actividad *in vitro* frente a los neumococos resistentes a la penicilina y no deberían utilizarse en el tratamiento de las infecciones neumocócicas.

La eritromicina ha sido durante mucho tiempo una alternativa a la penicilina en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Sin embargo, en el momento actual, alrededor de un 20-30% de los neumococos son resistentes a este antibiótico y, como se ha dicho anteriormente, las cepas resistentes a la eritromicina suelen mostrar resistencia cruzada con el resto de macrólidos y

lincosamidas.

Recientemente se ha descrito la aparición de resistencia en los neumococos a las quinolonas, definida como una CIM para el ciprofloxacino  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ . En nuestro ámbito geográfico estas cepas representan alrededor del 3% de los aislamientos. Aunque los nuevos compuestos de este grupo muestran por ahora valores de CMI más bajos que los correspondientes al ciprofloxacino, conviene tener bien presente que las cepas resistentes presentan mutaciones en los genes codificadores de la resistencia y, por lo tanto, no se conoce lo que puede ocurrir en un futuro. Además, algunas de las nuevas quinolonas se han asociado a efectos adversos importantes, como toxicidad hepática y cardíaca.

#### Factores de riesgo e importancia clínica de la resistencia antibiótica en *S. pneumoniae*

Entre los factores de riesgo asociados con la resistencia a la penicilina o con la multiresistencia de *S. pneumoniae* destaca la utilización previa de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y de otros antibióticos, sobre todo cuando el tratamiento es prolongado y se utilizan dosis bajas. Otros factores implicados son la edad, con una mayor frecuencia de cepas resistentes en los niños menores de dos años, la hospitalización previa, la estancia en guarderías y en centros que atienden a pacientes crónicos, etc. Por ello, la utilización racional de los antimicrobianos debe ser una herramienta fundamental para el control de la resistencia y para la disminución de la prevalencia de estas cepas resistentes.

La importancia clínica de la resistencia antibiótica en la infección neumocócica depende de las propiedades del antibiótico, del mecanismo de resistencia y del tipo de infección. En el caso de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos es importante conocer el índice terapéutico, que se define como el cociente entre la concentración de fármaco que se alcanza en el lugar de la infección y la CMI que presenta la cepa. A su vez, la eficacia de los tratamientos  $\beta$ -lactámicos depende, en gran medida, del tiempo en que la concentración del fármaco excede la CIM; algunos estudios muestran que dicho período de tiempo debería corresponder al 40-50% del intervalo de dosis.

Por ejemplo, en el caso de la meningitis, los niveles de penicilina alcanzados en el líquido cefalorraquídeo son muy cercanos, o incluso inferiores, a la CMI de las cepas con resistencia intermedia o de alto grado y se han descrito fallos del tratamiento. Sin embargo, en la neumonía, los niveles de penicilina alcanzados en la sangre y en el tejido pulmonar están varias veces por encima de las CMI de las cepas resistentes, y hasta la fecha no se han documentado fallos terapéuticos en cepas con CMI inferior o igual a  $2 \mu\text{g/ml}$ . Por ello, los niveles actuales de resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas no parecen tener importancia clínica en los casos de infección extrameningea y, probablemente, los criterios aceptados de resistencia debieran modificarse o, como mínimo, matizarse atendiendo al lugar de la infección. Por el contrario, se han descrito fallos terapéuticos a la eritromicina, tetraciclinas y ciprofloxacino en el tratamiento de la neumonía neumocócica resistente a dichos antibióticos.

#### Tratamiento antibiótico de la infección respiratoria

En la elección del tratamiento antibiótico empírico de un paciente con sospecha de infección respiratoria bacteriana se deben tener en consideración diferentes factores: a) los microorganismos más frecuentemente implicados, b) la prevalencia y patrones de resistencia del área geográfica del paciente, así como la presencia de factores de riesgo de infección por cepas resistentes (v. g., administración previa de antibióticos, edad, estancia en centros hospitalarios y de atención de pacientes crónicos, etc.), y c) otros factores, como la alergia a determinados fármacos, dosis y vía de administración, toxicidad potencial y coste económico.

En el momento actual, la mayoría de las infecciones respiratorias leves o moderadas de la comunidad en las que el neumococo podría ser el microorganismo implicado se podrían tratar con amoxicilina oral. Sin embargo, es aconsejable, debido a los niveles actuales de resistencia, utilizar dosis elevadas de este fármaco ( $1 \text{ g/8 h}$ , o  $50 \text{ mg/Kg/día}$ ). En los enfermos en los que no se pueda descartar una infección por *H. influenzae* o *M. catarrhalis*, bacterias a menudo productoras de  $\beta$ -lactamasas, por ejemplo, en los episodios de reagudización de una bronquitis crónica, se debería utilizar la asociación de amoxicilina-clavulánico. Otras alternativas son una cefalosporina como la cefuroxima o un macrólido y, en casos muy excepcionales, la ceftriaxona o una nueva quinolona (v. g., levofloxacino).

Es importante resaltar que los macrólidos han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de las infecciones respiratorias y siguen teniendo un papel importante en el tratamiento de la neumonía atípica, como en el caso de la infección por *Mycoplasma*. Sin embargo, un porcentaje creciente de neumococos son resistentes a los macrólidos, mostrando por lo general resistencia cruzada entre todos ellos. Tampoco parece aconsejable la utilización de este grupo de compuestos en las infecciones por *H. influenzae*. Otros antibióticos, como las tetraciclinas y el cotrimoxazol, aunque han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de las infecciones respiratorias en épocas pasadas, en la actualidad, ya sea por la aparición de resistencias o por disponer de mejores alternativas, su utilidad es menor y no se deberían emplear como tratamientos de primera elección.

En los pacientes con neumonía comunitaria grave el tratamiento antibiótico empírico debe incluir una cobertura amplia para el neumococo y otros patógenos respiratorios. Así, un tratamiento inicial podría consistir en una cefalosporina como la ceftriaxona, cefotaxima, cefepima, o bien amoxicilina-clavulánico. En el caso que no pueda excluirse de forma razonable la posibilidad de *Legionella* u otros patógenos implicados en la neumonía atípica, debería añadirse un macrólido. En nuestra opinión, aunque las nuevas quinolonas pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de la neumonía grave, en el momento actual se debería actuar con prudencia y no utilizarlos de forma indiscriminada, con el fin de evitar al máximo el desarrollo de la resistencia.

Cuando exista confirmación microbiológica se debe ajustar el tratamiento de acuerdo con los datos obtenidos. Si la causa es una cepa de neumococo sensible o con resistencia intermedia a la penicilina, se puede utilizar este antibiótico, ampicilina o amoxicilina, aunque en el caso de la resistencia intermedia sería aconsejable administrarlos a dosis altas con el fin de alcanzar niveles más elevados. En nuestra experiencia no hemos detectado ningún fallo terapéutico en los casos con  $\text{CMI} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ . En el momento actual, los aislamientos de neumococo con CMI de  $4 \mu\text{g/ml}$ , o superior, son poco frecuentes y no se conoce si pueden responder a dosis altas de penicilina. Sin embargo, dichos casos sí suelen hacerlo a la ceftriaxona o la cefotaxima. Otros fármacos con buena actividad frente al neumococo, como el imipenem, meropenem y vancomicina deberían utilizarse solamente

en casos muy seleccionados.

En conclusión, el desarrollo de la resistencia antibiótica de *S. pneumoniae* es un hecho en todo el mundo y se debe tener en consideración cuando se elija un tratamiento antibiótico en un paciente determinado. A su vez, el incremento de dichas resistencias se ha correlacionado con un uso excesivo de antibióticos, lo que hace que una buena política de antibióticos pueda ayudar a disminuir dichas resistencias. Por último, es de esperar que en un futuro no lejano la aplicación de campañas de prevención mediante la utilización de las vacunas existentes o de nuevas vacunas (por ejemplo, las vacunas conjugadas anti-neumocócicas) puedan llegar a disminuir, o incluso erradicar, dichas infecciones.

## BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100-S9. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth informational supplement. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.

Anónimo. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100-S10. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Tenth informational supplement. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.

Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefandottir G, Moldstad G, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin-resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996; 313:387-391.

Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: A global geographic overview. *Microbial Drug Resistance* 1995; 1:115-120.

Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-838.

Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med* 1999; 341:233-239.

Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: update (1990-1996). *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36:3447-3454.

Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, *et al.* Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279:365-370.

Liñares J, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Domínguez MA, Pallarés R, Martín R. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:279-288.

Moreno S, Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Díaz MD, Bernaldo de Quirós JC, Bouza E. Infections caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: incidence, risk factors, and response to therapy in a prospective study. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1195-1200.

Nava JM, Bella F, Garau J, *et al.* Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A population-based study. *Clin Infect Dis* 1994; 19:884-890.

Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Fernández-Viladrich P, Martín R, Gudiol F. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-480.

Pérez Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance-not a myth. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45:401-402.

Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1817-1824.

Thornsberry C, Jones ME, Hickey M, Mauriz Y, Kahn J, Sahm DF. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States, 1997-1998. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44, 749-759.