

F. del Castillo Martín

An Esp Pediatr 1996;45:233-235.

Resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina

Streptococcus pneumoniae es una de las bacterias más comunes en la patología infecciosa del ser humano. Es el principal agente bacteriano en las infecciones respiratorias, tanto de vías altas como de vías bajas y, junto con los virus, la causa más importante de patología respiratoria en la infancia⁽¹⁾.

Tradicionalmente *S. pneumoniae* era un patógeno muy sensible a gran número de antimicrobianos, teniendo en la penicilina su antibiótico de primera elección. Las infecciones por este microorganismo eran, en general, fácilmente tratables y presentaban pocas dificultades de manejo para los clínicos.

Aunque la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se conoce desde los años 60, la extrema rareza de estas cepas no presentaba ninguna problemática clínica⁽²⁾. Sin embargo, en 1977 se produce en Suráfrica un brote epidémico causado por cepas de *S. pneumoniae* con resistencia a penicilina⁽³⁾. A partir de ese momento se describe en numerosos países un incremento progresivo de la prevalencia de cepas de *S. pneumoniae* con resistencia a este antibiótico, presentando en la actualidad un importante problema de salud en muchas regiones del mundo⁽⁴⁾.

En 1979 se detectan en España los primeros aislamientos de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina^(5,6). Desde entonces se ha producido en nuestro país un continuado aumento en el número de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina⁽⁷⁾. En el momento actual la prevalencia en España de neumococo con resistencia a la penicilina es de 30-40% para las cepas con resistencia moderada y de 10-20% para las cepas con resistencia elevada, con variaciones según la edad de los pacientes, el tipo de aislamiento y el área geográfica⁽⁸⁾. Podemos decir, por tanto, que en muchas regiones de nuestro país, más de la mitad de los neumococos causantes de patología presentan algún grado de resistencia a la penicilina.

Se define como *S. pneumoniae* resistente a penicilina toda cepa cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) es igual o mayor de 0,1 µg/ml⁽⁴⁾. Si la CMI se encuentra entre 0,1 y 1 µg/ml se considera como cepa de *S. pneumoniae* con resistencia moderada (o intermedia) y si la CMI es igual o superior a 2 µg/ml como cepa con resistencia elevada. Esto supone una pérdida

Neumococo resistente a la penicilina. Un grave problema de salud pública

de sensibilidad de 5 a 50 veces con respecto a *S. pneumoniae* sensible⁽²⁾.

Resistencia de *S. pneumoniae* a otros antibióticos

Decir que un neumococo tiene resistencia a la penicilina supone decir que va a presentar resistencia en mayor o menor grado a otros muchos antimicrobianos⁽⁷⁾. La resistencia de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos se origina, no por la producción de betalactamasas, sino por las alteraciones en las proteínas de la pared celular, conocidas como proteínas fijadoras de penicilina, PBP (siglas en inglés). Esto es causa inmediata de una disminución o pérdida de sensibilidad de *S. pneumoniae* a otros antibióticos, principalmente betalactámicos⁽⁴⁾. Cuando una cepa de *S. pneumoniae* presenta algún grado de resistencia a la penicilina, la CMI para cefalosporinas orales se incrementa entre 10 y 50 veces⁽⁹⁾. En estas condiciones se hacen inactivos cefaclor, cefixima, ceftibuteno, cefprozil, loracarbef⁽¹⁰⁾ y, por su bajo coeficiente inhibitorio, también cefnidir y cefpodoxima⁽¹¹⁾, siendo cefuroxima la única cefalosporina oral con cierta actividad frente a estas cepas de neumococo resistentes a penicilina⁽¹¹⁾.

La resistencia de *S. pneumoniae* frente a macrólidos presenta algunas diferencias. En España actualmente la resistencia de *S. pneumoniae* a eritromicina es del 15-17%, con un 5% de resistencia a la eritromicina para las cepas sensibles a penicilina y 20-25% para las cepas resistentes⁽⁹⁾. Si *S. pneumoniae* es resistente a eritromicina lo va a ser igualmente al resto de los macrólidos, especialmente para los macrólidos con 14 átomos de carbono, claritromicina, roxitromicina, diritromicina y, en menor grado, para los de 16 átomos, como miocamicina o josamicina⁽¹²⁾.

Adquisición por *S. pneumoniae* de nuevas resistencias

Esta situación ha venido a agravarse aún más en los últimos años con la aparición de cepas de *S. pneumoniae* con resistencia a las cefalosporinas parenterales de tercera generación. Hasta comienzos de los años 90, estas moléculas eran los fármacos de elección en patologías graves causadas por *S. pneumoniae* con resistencia a la penicilina. Aunque la alteración de las PBP provoca una pérdida en la actividad de estos antibióticos frente a *S. pneumoniae*, cefotaxima y ceftriaxona siguen manteniendo unas CMI frente a *S. pneumoniae* inferiores a penicilina y el resto de

Servicio de Infecciosos. Hospital Infantil "La Paz". Madrid
Correspondencia: Dr. F. del Castillo Martín.
Servicio de Infecciosos. Hospital Infantil "La Paz". Pº Castellana 261.
28046 Madrid

cefalosporinas orales, lo que permite una seguridad en su uso^(4,9). Sin embargo, en 1989 se describen los primeros fracasos terapéuticos con cefalosporinas parenterales en meningitis por *S. pneumoniae*^(13,14). En la actualidad, la prevalencia de cepas con resistencia a cefalosporinas parenterales de 3ª generación es del 9% en EE.UU. y entre 17-20% en España⁽⁸⁾. La resistencia a cefalosporinas parenterales presenta, además, unas características moleculares particulares que hacen prever un rápido incremento de la prevalencia de estas cepas en los próximos años⁽⁸⁾.

Repercusión clínica de neumococo resistente

Toda esta situación está provocando alarma en la comunidad científica^(15,16), considerándose incluso las resistencias de *S. pneumoniae* como “un problema de proporción internacional”⁽¹⁷⁾. En algunos países, como España, con alta prevalencia, parece que las tasas de resistencia se han estabilizado, sin que se conozcan bien los motivos⁽⁹⁾, lo cual puede suponer un cierto alivio. Sin embargo, en otras zonas, como Hungría, se ha producido un fuerte incremento en la CMI de algunas de estas cepas de neumococo (CMI de 10-16 µg/ml)⁽¹⁸⁾, lo que invalida el uso de penicilina en patologías donde altas dosis de este antibiótico podrían ser aún útiles⁽¹⁹⁾.

Los cambios producidos hasta ahora en las resistencias de neumococo a los antibióticos han tenido un escaso reflejo en la clínica diaria, por afectar sólo a patologías muy concretas. Fuera de la meningitis, el tratamiento de la patología infecciosa por cepas de neumococo con resistencia a los antimicrobianos no se ha visto modificado notablemente. La penicilina a dosis más elevadas es útil en el tratamiento de la neumonía⁽²⁰⁾, la amoxicilina, por su buena penetración en el oído medio, es aún de primera elección en la otitis media aguda causada por cepas resistentes⁽²¹⁾, lo que posiblemente pueda hacerse extensivo a la sinusitis. Todo esto provoca que el médico, fundamentalmente extrahospitalario, no perciba un aumento de fracasos en el tratamiento de patología infecciosa ambulatoria, mucha de la cual, por otra parte, es de evolución autolimitada a pesar de su etiología bacteriana.

No obstante, se aprecia ya un aumento del número de fracasos terapéuticos en algunas patologías infecciosas. En el último año (marzo 1995 - abril 1996) hemos realizado 21 timpanocentesis a niños con otitis media aguda y fracaso terapéutico (datos no publicados). En 15 casos se aisló *S. pneumoniae*, 13 de los cuales (86,6%) presentaban resistencia a la penicilina, 6 aislamientos con resistencia elevada y 7 con resistencia intermedia. En los otros 16 casos, el cultivo fue estéril en su mayoría. En nuestra experiencia, en el momento actual el 42% (13 de 31) de los fracasos en el tratamiento de otitis media aguda se deben a *S. pneumoniae* resistente a penicilina. Pichichero encuentra en niños previamente tratados de otitis media aguda un 49% de exudados estériles y un 24% de cultivos con *S. pneumoniae*⁽²²⁾.

La situación puede modificarse en gran y grave medida en los próximos años. Si se confirma en otros países la evolución húngara del fuerte incremento de la CMI de penicilina frente a *S. pneumoniae*, es seguro que la penicilina y los betalactámicos

orales dejarán de tener utilidad en el tratamiento de la infección por neumococo. Además, la reciente aparición de cepas resistentes a cefalosporinas parenterales de 3ª generación hace prever en un futuro un aumento de fracasos en el tratamiento de infecciones hospitalarias, aunque de momento no parecen confirmarse dichos vaticinios⁽¹⁹⁾. Sólo la sensibilidad de *S. pneumoniae* a glicopéptidos permite una alternativa terapéutica segura, aunque en algunos casos existe la sospecha de posibles fracasos terapéuticos en meningitis por *S. pneumoniae*⁽²³⁾, lo cual dejaría sin posible tratamiento este tipo de infecciones, circunstancia no imposible si consideramos el incremento continuado del uso de estas moléculas⁽²⁴⁾.

Soluciones al problema ¿qué hacer?

Esta es una pregunta realizada repetidamente por muchos expertos^(16,25-27). Es evidente que, como señala Alós en el título de su artículo, al final del uso de todo antimicrobiano está la resistencia bacteriana⁽²⁶⁾. Sin embargo, no es menos cierto, como muy bien analiza el propio Alós, su aparición está muy condicionada por el uso (y abuso) de los antibióticos.

En las resistencias bacterianas a los antibióticos intervienen numerosos factores, aunque el consumo de antibióticos es, sin duda, uno de los factores más importantes^(25,26). España es uno de los países con una prevalencia más alta de neumococo resistente a la penicilina. España es, al mismo tiempo, uno de los países europeos con un mayor consumo de antibiótico por habitante⁽²⁵⁾. Evidentemente, todos somos un poco culpables de esta situación: médicos, farmacéuticos, industria, políticos y población en general. España es un país de *cultura del antibiótico*, donde éste se expende libre y fácilmente, donde los criterios de uso son frecuentemente realizados por expendedores no profesionales, donde la población se automedica con criterios tan confusos como la utilización del antibiótico con fines antitérmicos (sic), donde el médico se ve obligado a su uso placebo por la presión ambiental y asistencial y donde la fuerte competencia comercial facilita muchas veces la expansión abusiva o inadecuada de sustancias.

En estas condiciones es muy difícil (por no decir imposible) modificar los hábitos médico-paciente. Como señala Alós, se debe “considerar la resistencia a antibióticos como un problema social y no únicamente individual”⁽²⁶⁾. La concienciación y formación profesional no es suficiente para una correcta utilización de la antibioterapia, si la práctica diaria obliga a otros comportamientos. Existe, además, un “punteo” del médico en la adquisición de los antimicrobianos a través de las oficinas de farmacia. Se impone, por tanto, una política del antibiótico dirigida desde la administración⁽²⁵⁾, consensuada y asumida por los profesionales de la medicina y de la farmacia. Los médicos y farmacéuticos debemos saber, que prescribir y expender antibióticos no es un acto gratuito exento de riesgo. A partir de esa concienciación (objetivo primordial de estas líneas), se deben tomar las oportunas medidas para evitar que nuestro país no tenga el honor de ser un exportador de cepas de neumococo resistente⁽⁹⁾ (existe la cepa española de *S. pneumoniae* resistente a

penicilina⁽¹⁶⁾, ni de pertenecer al grupo de países de prevalencia escandalosa de *S. pneumoniae* resistente a penicilina⁽⁴⁾.

Bibliografía

- 1 Walter EB, Shurin PA. Acute respiratory infections. En: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, Ed. Infectious disease of children. St Louis, Mosby Year Book, Ninth Ed, 1992. 329-375.
- 2 Garau J, Liñares J. Neumococos resistentes. *Med Clin* 1985;**84**:688-690.
- 3 Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, et al. Emergence of multiply-resistant pneumococci. *N Eng J Med* 1978;**299**:735-740.
- 4 Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990;**3**:171-196.
- 5 Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates producing systemic infection in Spain 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;**13**:56-60.
- 6 Liñares J, Pallarés R, Alonso T, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *S. pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992; **15**: 99-105.
- 7 Bouza E. Infección neumónica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11**(supl 1): 15-22.
- 8 Liñares J, Tubau F. Meningitis neumocócica y cefalosporinas de tercera generación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:1-6.
- 9 Baquero F, Loza E. Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:S9-S14.
- 10 Del Castillo Martín F. Nuevos macrólidos y cefalosporinas orales en pediatría. *An Esp Pediatr* 1995;**42**:321-327.
- 11 Garau J. Actividad de las cefalosporinas frente a *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11**(supl 1):28-32.
- 12 Gómez-Lus R, Gomez-Lus S. Sensibilidad de los neumococos a los antiguos y nuevos macrólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11**(supl 1):33-38.
- 13 Asensi F, Tamarit D, Otero MC, et al. Imipenem-cilastatin therapy in a children with meningitis caused by a multiply resistant pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:895.
- 14 Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:871-873.
- 15 Leggiadro RJ. Penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. *Pediatric* 1994;**93**:500-503.
- 16 Tomasz A. The pneumococcus at the gate. *N Eng J Med* 1995;**333**:514-515.
- 17 McCracken Jr GH. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:424-428.
- 18 Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;**15**:77-83.
- 19 Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Eng J Med* 1995;**333**:474-480.
- 20 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.
- 21 Del Castillo Martín F. Manejo de la otitis media. *Rev Esp Quimioterap* 1996;**9** (supl 2):35-40.
- 22 Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media: I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:178-183.
- 23 Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;**35**:2467-2472.
- 24 Cartón JA, Maradona JA, Pérez del Molino G, Asensi V. Tendencia registrada en el empleo de antimicrobianos en un hospital español entre 1986 y 1991. *Med Clin* 1993;**100**:761-765.
- 25 Dirección general de Aseguramiento y planificación sanitaria. Informe sobre resistencia microbiana: ¿que hacer? *Med Clin* 1996;**106**:267-275.
- 26 Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: The never ending story. *Med Clin* 1994;**103**:94-96.
- 27 Pujol M, Peña C. Antibióticos ¿ más y peor? *Med Clin* 1993;**100**:778-779.