

El neumococo resistente a los beta-lactámicos: ¿cuál es la magnitud real del problema?

JUAN JOSÉ CALVA M*

Durante la última década del siglo XX fuimos testigos de un fenómeno mundial sin precedente: el incremento alarmante en la frecuencia de aislados clínicos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a varios antimicrobianos de uso cotidiano. En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (es decir, la de los aislados en los que es necesario altas concentraciones del antibiótico –2 o más mg/mL– para lograr la inhibición de su crecimiento *in vitro*) se triplicó en un lapso de tan sólo 4 años; de 5.6% en 1992 a 16.4% en 1996.¹ En 1995 la frecuencia de aislados de neumococo resistentes a la penicilina fue mayor al 40% en países como Francia, España y en 285 aislados de México, en 1997, sólo el 59% mostraron ser sensibles, el 24% tuvieron susceptibilidad intermedia y el 17% fueron resistentes.² La probabilidad de tener una infección por un neumococo resistente a la penicilina aumenta si se trata de un niño menor de 2 años de edad, si asiste a una guardería o si ha habido exposición de manera reciente a algún antibiótico.

Por si fuera poco, la resistencia del *S. pneumoniae* no se limita a la penicilina, pues se ha documentado el surgimiento de aislados resistentes a múltiples fármacos además de la penicilina, tales como otros beta-lactámicos (cefalosporinas), cloranfenicol, eritromicina, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoazol y fluoroquinolonas. En los aislados de 1996, obtenidos en varias regiones del mundo, el porcentaje que mostró resistencia a eritromicina fue del 48%, en los neumococos resistentes a la penicilina, del 38%, en los que tenían una susceptibilidad intermedia y del 10% en los sensibles al beta-lactámico.¹

Pero, ¿cuál es el significado clínico de esta tendencia del neumococo a cada vez ser menos sensible a la penicilina? Sabemos de la creciente prevalencia de aislados resistentes a este antibiótico pero aún no es claro cuáles son las consecuencias por utilizar un beta-lactámico en pacientes infectados por estas bacterias. Esta incertidumbre se ve sustentada por las observaciones clínicas de que el pronóstico de los enfermos con infecciones no menígeas por neumococos con susceptibilidad intermedia, e incluso resistentes a la penicilina y tratados con antibióticos beta-lactámicos, no es diferente a los de los individuos con infecciones por cepas sensibles. El punto de corte (es decir, el valor de la mínima concentración del antibiótico para inhibir el crecimiento *in vitro* y que demarca cuándo una bacteria deja de ser sensible) para definir la susceptibilidad del *S. pneumoniae* a la penicilina fue establecido con base en la predicción de su eficacia en el tratamiento de la meningitis, infección en la que difícilmente se logra que el antibiótico alcance la concentración de 2 mg/mL en el líquido cefalorraquídeo. A diferencia de lo

* Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

que ocurre en el sistema nervioso central y en el oído medio, la concentración máxima en el suero y en tejidos de un beta-lactámico puede ser varias veces más alta que la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los neumococos con susceptibilidad intermedia o resistentes a la penicilina. En la actualidad, la mayoría de los neumococos resistentes tienen una CMI de 2 mg/mL y se piensa que solamente cuando una infección respiratoria (o una bacteremia) es causada por una cepa con una CMI para la penicilina mayor a los 8 mg/mL (situación inusual) hay la posibilidad real de falla clínica. Así, independientemente del fenotipo del grado de susceptibilidad a la penicilina, los beta-lactámicos siguen siendo los antibióticos de primera elección para la mayoría de las infecciones (no meníngeas) por *S. pneumoniae*, dado que aunque el aislado sea menos sensible a la penicilina en pruebas *in vitro*, esto no se asocia a falla terapéutica con dichos antimicrobianos. Por ejemplo, en los pacientes con neumonía y/o bacteremia por neumococo que son tratados con dosis altas de penicilina G intravenosa se logra alcanzar concentraciones séricas hasta de 100 mg/mL; es decir, hasta 50 veces más altas que el punto de corte de resistencia (CMI igual o mayor a 2 mg/mL). En consecuencia, la amoxicilina es el antibiótico oral recomendado en el tratamiento de la neumonía por neumococo.³ Recientemente, el Centro para el Control de las Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) emitió las recomendaciones actuales para el tratamiento de la otitis media aguda: en los casos no complicados recomienda, como primera elección, el uso de la amoxicilina; para pacientes en alto riesgo (es decir, con factores de riesgo para tener una infección por un neumococo resistente) recomienda el uso de la amoxicilina o de la amoxicilina/clavulanato, a mayores dosis de amoxicilina; y para los casos que no responden a un curso inicial de amoxicilina: amoxicilina/clavulanato (a mayor dosis de amoxicilina que la habitual), cefuroxima axetilo o ceftriaxona intramuscular.⁴

En el estudio del Grupo LASER, recientemente publicado y cuya traducción al español se publica en este número de la Revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, se analizó la susceptibilidad a diversos antimicrobianos de 1,100 cepas de *S. pneumoniae* aisladas en 1997 de 7 países de Latinoamérica y el Caribe.² El antibiótico con mayor actividad fue la amoxicilina/clavulanato: 99.5% de las cepas analizadas, mostraron ser sensibles; e, interesantemente, sólo uno de 183 aislados (0.4%) con susceptibilidad intermedia a la penicilina y 4 de 76 aislados (5%) resistentes a la penicilina, no fueron sensibles a la amoxicilina/clavulanato.

¿Cómo explicar la aparente paradoja de que el antibiótico más activo contra el neumococo resistente a un beta-lactámico (la penicilina) es otro antibiótico beta-lactámico (la amoxicilina)? Recientemente, el Comité Nacional para Estándares del Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (NCCLS, por sus siglas en inglés) actualizó sus recomendaciones en la evaluación de la susceptibilidad bacteriana a diversos antibióticos, lo que llevó a que en el mes de enero próximo pasado se publicaran nuevos puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) que define si un neumococo es sensible a amoxicilina, a amoxicilina-clavulanato o a cefuroxima.⁵ De hecho, la NCCLS hizo la revisión de los puntos de corte tomando en cuenta las características farmacodinámicas de estos beta-lactámicos.

Las propiedades farmacocinéticas de un antibiótico (tales como su absorción, metabolismo, eliminación y penetración al sitio de la infección) en conjunto con su actividad antibacteriana intrínseca, afectan la farmacodinamia de un antimicrobiano. Así, hay es-

tudios recientes que han definido puntos de corte específicos para diversos beta-lactámicos con base a su capacidad de alcanzar las concentraciones adecuadas, y durante el suficiente tiempo, en el sitio de la infección para lograr la erradicación de la bacteria patógena. Estos puntos de corte, basados en el conocimiento de la farmacodinamia del antibiótico, se pueden usar junto con la información de la vigilancia local de las CMI para predecir la eficacia de un antibiótico y servir como una guía sumamente útil para las decisiones del clínico.

Mediante modelos animales se ha demostrado que hay ciertos indicadores de utilidad para definir nuevos puntos de corte que predigan la eficacia clínica. Así, existen 2 indicadores fundamentales para la mayoría de los principales antimicrobianos prescritos en las infecciones del tracto respiratorio: el tiempo por encima de la CMI y la relación área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria. La eficacia clínica de los beta-lactámicos, la clindamicina y la mayoría de los macrólidos (eritromicina, claritromicina) puede ser predicha por el tiempo por encima de la CMI; es decir, que la actividad (y la predicción de éxito clínico) es independiente de la concentración siempre y cuando los niveles en suero se mantengan por arriba de la CMI de la bacteria patógena. De tal forma que el tiempo por encima de la CMI se expresa como el porcentaje (en que esto ocurre) del intervalo (lapso) entre las dosificaciones del antibiótico. En los modelos animales de la infección por *S. pneumoniae*, en los que se usa la mortalidad como el resultado a medir, se ha demostrado la relación entre el tiempo por encima de la CMI, la erradicación bacteriana y el desenlace de la antibioticoterapia: cuando el tiempo por encima de la CMI es corto (es decir, por debajo del 25% del intervalo entre dosificaciones) la mortalidad es alta; en cambio, cuando el tiempo por encima de la CMI es mayor al 40% en el caso de las penicilinas (o del 50% en el caso de las cefalosporinas) la tasa de supervivencia es casi del 100%. De hecho, estos valores han sido confirmados mediante estudios clínicos en seres humanos. En casos de otitis media y sinusitis se ha observado una correlación entre la duración del tiempo por encima de la CMI y la erradicación del neumococo y del *H. influenzae*; cuando aquélla es del 40% o más se llegan a observar frecuencias de cura bacteriológica de hasta 85 a 100%.

Este cúmulo de información ha sido el sustento para que la NCCLS haya revisado y modificado (incrementado) los puntos de corte de la CMI que define si un aislado de neumococo es sensible o no a ciertas penicilinas y cefalosporinas. Por ejemplo, en el caso de la amoxicilina, en quien el indicador de eficacia clínica es el tiempo por encima de la CMI, los estudios de farmacocinética han identificado que con las dosis habituales de este antibiótico se mantienen concentraciones iguales o mayores al 40% (del intervalo entre dosificaciones) por encima de concentraciones séricas tan altas como de 2 mg/mL; este conocimiento farmacológico, junto con la experiencia en modelos animales y en enfermos, llevó a que la NCCLS incrementara el punto de corte de sensibilidad del neumococo a la amoxicilina, de tal suerte que un aislado será considerado como sensible si se logra inhibir su crecimiento *in vitro* a una concentración igual o menor de 2 mg/mL y no a una concentración igual o menor a 0.5 mg/mL, como ocurría antes de enero del año 2000. En el caso de la combinación de amoxicilina con clavulanato también se incrementó el punto de corte que define si un aislado de neumococo es sensible y el mismo valor es aplicable tanto a la dosificación de 500 mg/125 mg 3 veces al día, como a la de 875 mg/125 mg 2 veces al día. En el cuadro 1 se muestran los nuevos puntos de corte que definen si el *S. pneumoniae*

Cuadro 1. Comparación de los puntos de corte (mg/mL), en la definición de la susceptibilidad del *S. pneumoniae* a 3 beta-lactámicos, emitidos por la NCCLS antes (previo) y a partir de (actual) enero de 2000.

Antibiótico	Susceptible		Intermedio		Resistente	
	Previo	Actual	Previo	Actual	Previo	Actual
Amoxicilina	≤ 0.5	≤ 2	1	4	³ 2	³ 8
Amoxicilina/clavulanato	≤ 0.5/0.25	≤ 2/1	1/0.5	4/2	³ 2/1	³ 8/4
Cefuroxima axetilo	≤ 0.5	≤ 1	1	2	³ 2	³ 4

Cuadro 2. Efecto del cambio del punto de corte, en la definición de susceptibilidad a 3 beta-lactámicos, en la prevalencia de aislados de *S. pneumoniae* sensibles (Proyecto Alexander -1998).

Antibióticos	% de aislamientos sensibles (n = 4012)	
	Con definición previa	Con definición actual
Amoxicilina	77	94
Amoxicilina/clavulanato	77	94
Cefuroxima axetilo	72	74

muestra susceptibilidad completa, susceptibilidad intermedia o resistencia a 3 beta-lactámicos: amoxicilina, amoxicilina/clavulanato y cefuroxima.

¿Cuál es la trascendencia de estos nuevos puntos de corte en la medición de la prevalencia de aislados de neumococo sensibles/resistentes a estos 3 antibióticos? Hasta hace unos meses un aislado de *S. pneumoniae* con una CMI de 2 mg/mL hubiera sido clasificado como resistente a amoxicilina y a amoxicilina/clavulanato; sin embargo, ahora, con los nuevos puntos de corte más altos, este aislado es considerado como susceptible a ambos antimicrobianos. En consecuencia, lo esperable es que la proporción de aislados de neumococo susceptibles a amoxicilina, amoxicilina/clavulanato y cefuroxima, se incremente al evaluarlos con los nuevos puntos de corte. De hecho, este fenómeno se ha observado en varios programas de vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana, realizados en aislados de *S. pneumoniae* en enfermos con infecciones del tracto respiratorio, adquiridas en la comunidad en diversos países de Norteamérica y de Europa (proyecto Alexander), en Asia (estudio ANSORP) así como en Latinoamérica (estudio LASER). En el cuadro 2, en donde se muestran los datos del Proyecto Alexander, se aprecia cómo la frecuencia de 4,012 aislados de neumococo (en 1998) sensible a los antibióticos mencionados, y particularmente a amoxicilina y amoxicilina/clavulanato, se incrementa significativamente al evaluarlos con los nuevos puntos de corte emitidos por la NCCLS, con respecto a los anteriormente utilizados.

EN RESUMEN:

1. Durante la segunda mitad del siglo pasado tuvimos la gran oportunidad de tener acceso a la penicilina, lo que se tradujo en una dramática disminución en la morbi-

lidad y mortalidad por diversas enfermedades infecciosas; sin embargo, durante la última década ha cobrado particular importancia la observación de infecciones adquiridas en la comunidad, producidas por neumococos menos sensibles a la acción bactericida de la penicilina. De acuerdo a estudios de vigilancia epidemiológica este fenómeno no sólo ha aumentado de manera cuantitativa (cada vez son más los aislamientos que requieren mayores concentraciones del antibiótico para inhibir su crecimiento en el laboratorio) sino que se ha extendido a diversas áreas del planeta (son cada vez más las regiones, en donde se encuentran altos porcentajes de estos aislamientos). En nuestro país cuatro de diez aislamientos de neumococo muestran una susceptibilidad disminuida a la penicilina.

2. A pesar de ello, en las infecciones producidas por el neumococo y que no involucran al sistema nervioso central, los antibióticos de primera elección siguen siendo los beta-lactámicos. Es particularmente interesante la amoxicilina la que, de acuerdo a su comportamiento en los modelos de farmacocinética/farmacodinamia, ofrece las mayores posibilidades de éxito terapéutico y, la que, de acuerdo a estudios epidemiológicos, es el antibiótico con mayor actividad contra el *S. pneumoniae*, incluyendo a las cepas con susceptibilidad disminuida a la penicilina. Será sumamente interesante analizar la información que comienza a surgir acerca del alto porcentaje de estos aislamientos sensibles a bajas concentraciones de las nuevas fluoroquinolonas, tales como moxifloxacina, gatifloxacina y gemifloxacina.
3. En los primeros años del este nuevo siglo muy probablemente observaremos cada vez más cepas de *S. pneumoniae* que necesitarán concentraciones cada vez mayores para inhibir su crecimiento *in vitro*, y posiblemente este fenómeno llegue a tal grado que habrá infecciones neumocócicas en las que ningún antibiótico beta-lactámico sea ya de utilidad terapéutica. Es nuestra obligación buscar y tener opciones útiles para cuando esto ocurra.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Yolanda López Vidal, asesora en microbiología de Smithkline Beecham-International, por haber facilitado el acceso al material bibliográfico utilizado en este número de la revista.

REFERENCIAS

1. Felmingham D, Washington J, The Alexander Project Group. Trends in the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Respiratory Tract Pathogens - Findings of the Alexander Project 1992-1996. *J Chemother* 1999;11(suppl 1):5-21.
2. Jacobs M, Appelbaum P. LASER Study Group. Susceptibility of 1100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 1997 from seven Latin American and Caribbean countries. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;16:17-24.
3. Jacobs MR, Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Rational Antibiotic Choices. 1999;106(5A):19S-25S.
4. Dowell SF, Butler JC, Giebink S *et al*. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance -a report from the Drug- resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
5. NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility tests, for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard-Fifth. Edition. January 2000; M7-A5. Vol 20(2).