

Utilización de la penicilina en la infección extrameningea por *Streptococcus pneumoniae*

Use of penicillin in the extrameningeal infection from *Streptococcus pneumoniae*

Amauri Lázaro Noda Albelo,^I Lázaro Arturo Vidal Tallet,^{II} Joan Javier Vidal Casal,^{III} Leanet Hernández Álvarez^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Inmunología Clínica. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales y en Atención Integral al Niño. Asistente de Pediatría. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Educación Superior y en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar y Consultante. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Matanzas, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Hospital Militar "Mario Muñoz". Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La resistencia del *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos betalactámicos es relativa, y puede ser superada si se incrementa la dosis de esta clase de medicamentos. La definición de susceptibilidad y resistencia del *Streptococcus pneumoniae* se creó originalmente para predecir respuesta al tratamiento de la infección del sistema nervioso central. La infección fuera del sistema nervioso central por la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* responde a las dosis habituales de antibióticos betalactámicos. Se realiza una revisión de los nuevos puntos de corte del *Laboratory Standards Institute* para sensibilidad a penicilina del patógeno, y se analiza su implicación en la terapéutica actual de la enfermedad extrameningea por *S. pneumoniae*.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, betalactámicos, penicilina, neumococo, resistencia antimicrobiana.

ABSTRACT

The beta-lactamase resistance of *Streptococcus pneumoniae* is relative and may to be overcome if the dose of this type of drugs is increased. The definition of oversensitivity and of resistance of above mentioned bacteria was originally created to predict the infection response of central nervous system (CNS) to treatment. The infection outside of the CNS by most of strains of *S. pneumoniae* responds to habitual dose of betalactamic antibiotics. A review of the new cut points of Laboratory Standards Institute for the sensitivity to pathogen penicillin and its implication in current therapy of extrameningeal disease by *S. pneumoniae* is analyzed.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, betalactamics, penicillin, pneumococcus, antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae*, también conocido como neumococo, fue identificado de manera simultánea por *Pasteur* en Francia y *Sternberg* en Estados Unidos de América, en el año 1881. Posteriormente, en el año 1926, se le asigna el nombre de *Diplococcus pneumoniae*,¹⁻⁶ y en 1976 el de *Streptococcus pneumoniae*.¹ Es un fuerte adversario en la batalla contra las enfermedades infecciosas. A pesar de los extensos estudios realizados sobre este patógeno y la disponibilidad de vacuna que cubre 23 serotipos, *S. pneumoniae* es actualmente el principal patógeno invasor en la edad pediátrica y en el adulto mayor, además, es el agente etiológico líder en otitis media, la neumonía, la bacteriemia y la meningitis;^{1,2} 1,6 millones de casos fatales se reportan anualmente debido a este microorganismo.² Los casos fatales alcanzan el 40 % en pacientes ancianos con bacteriemia y hasta el 35 % en niños con meningitis. A todo lo anterior expuesto se suma el desafío que constituye el incremento en la resistencia de *S. pneumoniae* a múltiples antimicrobianos. Seis clonas internacionales de *S. pneumoniae* son responsables de más del 80 % de los aislamientos resistentes (serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 23F).⁷

Implicaciones de la resistencia en el tratamiento

La resistencia antimicrobiana puede resultar en fallo terapéutico ante la infección por *S. pneumoniae*, y esta se identifica midiendo la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antimicrobiano ante el germen. Con relación a esta categoría los puntos de corte de CMI definen el germen como:

- Susceptible: implica que la cepa puede ser tratada con las dosis convencionales del antibiótico para el tipo de infección.
 - Susceptibilidad intermedia: posiblemente tratable con dosis superiores a las convencionales. Cepas con susceptibilidad intermedia incluye aquellas que presentan una CMI que puede ser alcanzada en sangre y tejidos, pero que la respuesta al antimicrobiano es reducida en comparación con las cepas susceptibles. Una cepa con categoría de susceptibilidad intermedia puede no ser afectada por el antimicrobiano en sitios del organismo donde existan
-

dificultades con la penetración de la droga. Por lo tanto, los gérmenes con esta categoría, pueden ser tratados con este tipo de antibiótico en sitios donde la difusión de la droga no presente dificultades o donde la droga sea fisiológicamente concentrada.

- Resistente: el germen no es susceptible de ser tratado con el antimicrobiano estudiado.

Antes de enero de 2008, los puntos de corte establecidos por el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) para la penicilina frente a *S. pneumoniae* no diferían en cuanto al lugar de aislamiento de la cepa, de manera indiscriminada se trataba un aislamiento del sistema nervioso central (SNC) que una cepa aislada fuera de este. Es obvio que las concentraciones de penicilina que se logran alcanzar en el SNC, dadas las condiciones fisiológicas de este sistema, son mucho más bajas que las logradas en otros tejidos. Esta situación creó que muchos clínicos abandonaran la utilización de las penicilinas como terapia en la neumonía comunitaria, a favor de otros antimicrobianos de mayor espectro, cuando en realidad la CMI de las cepas aisladas en esta entidad era superada por la droga en este tejido. Varios estudios prospectivos y retrospectivos en adultos y niños con infección extrameningea por *S. pneumoniae*, definido como de sensibilidad intermedia o resistente por CMI,⁸ demostraron la no diferencia en la evolución de pacientes tratados con penicilina parenteral, cuando se comparan con pacientes tratados con otras drogas de mayor espectro. Estas evidencias sugieren que el punto de corte establecido en una concentración de penicilina de 0,06 µg/mL para meningitis, no era aplicable a cepas de *S. pneumoniae* aisladas en neumonías. Estos elementos llevaron a la revisión de los puntos de corte para la penicilina por el subcomité del CLSI de susceptibilidad antimicrobiana, e individualizaron su aplicación a cepas aisladas en meningitis y a cepas aisladas fuera del SNC.

En enero de 2008 se publicaron los nuevos puntos de corte para la penicilina,⁹ revisión en la que desaparece el criterio de susceptibilidad intermedia para las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en el SNC, y se incrementa el valor de los puntos de corte para las infecciones por *S. pneumoniae* que ocurren fuera del SNC (tabla 1). El *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), al aplicar los criterios establecidos por los nuevos puntos de cortes a cepas aisladas en enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* colectadas por *Active Bacterial Core Surveillance System* (ABCs) durante el período 2006-2007, encontró un incremento en la susceptibilidad en cepas extrameningeas de un 74,7 a un 93,2 %, el por ciento de cepas resistentes se redujo de 10,3 a 1,2 %, y las incluidas en la categoría de susceptibilidad intermedia disminuyeron de 15,0 a 5,6 %. En los aislamientos de meningitis el porcentaje de cepas sensibles permanece invariable (73 %), pero las cepas resistentes se incrementaron de 10,7 a 27,5 %. En la tabla 1 aparecen los puntos de corte para la ceftriaxona y la cefotaxima establecidos en el año 2002, que ya incluían el tratamiento diferenciado según sitio de aislamiento.¹⁰

La penicilina como elección en el tratamiento de la infección por *S. pneumoniae* extrameningea

Es importante conocer que los mecanismos de resistencia de *S. pneumoniae* a betalactámicos implican que la utilización de dosis elevadas de este tipo de antimicrobiano (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) puede superar la resistencia del microorganismo.¹¹ Teniendo en cuenta que la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina está relacionada con la concentración alcanzada por el antibiótico, entonces cepas que son resistentes a los bajos niveles que la droga alcanza en el líquido cefalorraquídeo, pueden ser susceptibles cuando estas mismas cepas causan otitis, sinusitis o neumonía. Los nuevos puntos de corte establecidos por

el CLSI se sustentan en las concentraciones que la penicilina puede alcanzar en tejidos fuera del SNC, teniendo en cuenta su perfil farmacocinético.

Tabla 1. Puntos de corte establecidos por el CLSI

Antibiótico	Susceptible	Intermedio	Resistente
Penicilina (oral)	≤0,06 µg/mL	0,12-1 µg/mL	≥2 µg/mL
Penicilina (parenteral antes de 2008)	≤0,06 µg/mL	0,12-1 µg/mL	≥2 µg/mL
Penicilina (parenteral actuales)	-	-	-
Fuera del SNC	≤2 µg/mL	4 µg/mL	≥8 µg/mL
Infección del SNC	≤0,06 µg/mL	-	≥0,12 µg/mL
Amoxicilina	≤2 µg/mL	4 µg/mL	≥8 µg/mL
Ceftriaxona y cefotaxima	-	-	-
Fuera del SNC	≤1 µg/mL	2 µg/mL	≥4µg/mL
Infección del SNC	≤0,5 µg/mL	1 µg/mL	≥2µg/mL

Fuente: datos del *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087, USA, 2009.*

Las posibilidades de la penicilina en el tratamiento de infecciones por *S. pneumoniae* fuera del SNC no son superadas por otros betalactámicos de mayor espectro de acción. La afirmación anterior se ilustra en la tabla 2, el porcentaje de aislamiento inhibido por la penicilina parenteral, según los nuevos puntos de corte, no difieren de las posibilidades de inhibición microbiológica que pueden lograr drogas como la ceftriaxona, la cefotaxima y el cefepime, y en este aspecto la penicilina supera la actividad de ceftazidima.¹²

Tabla 2. Datos del SENTRY *Antimicrobial Surveillance Program*. Distribución mundial de las concentraciones mínimas inhibitorias para *Streptococcus pneumoniae*, año 2006

Por ciento acumulado de aislamiento inhibido por CMI (µg/mL)											
Agente antimicrobiano y # de aislamientos	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
Penicilina (2 897)	64	68	73	79	81	84	93*	99	99,3	99,9	100
Amoxicilina (2 895)	-	-	-	-	-	84	92*	94	99,3	99,9	-
Cefepime (2 897)	-	-	76	78	84	95*	99,6	99,9	99,9	100	-
Cefotaxime (7 535)	65	72	77	81	87	97*	99	99,6	99,9	99,9	-
Ceftriaxona (2 897)	-	-	-	81	87	96*	99	99,6	99,9	99,9	100
Ceftazidima (2 897)	-	-	-	-	-	75	78	81	91	98	-

* Porcentaje de aislamiento inhibido según CIM establecida como punto de corte por el CLSI para el antimicrobiano (modificado referencia 12).

En la tabla 3 se muestra el porcentaje de recuperación microbiológica *in vivo* con los antibióticos más utilizados en la infección por *S. pneumoniae* fuera del SNC. La penicilina parenteral muestra 93 % de eficacia con las dosis habituales, y con dosis superiores a las convencionales se puede llegar al 100 % de recuperación.¹³ La penicilina, en relación con este parámetro, no muestra desventajas al compararla con otros medicamentos de mayor repercusión ecológica y costos, es de señalarse su superioridad al compararla con macrólidos/azólidos y con cefalosporinas de segunda generación (85 % de recuperación microbiológica para ambas familias). Con respecto a la cefuroxima, la utilización de esta droga se ha asociado con el incremento de mortalidad en la neumonía comunitaria,¹⁴ y por esta causa no está indicada como terapia empírica inicial en esta afección.¹⁵

Tabla 3. Porcentaje de recuperación microbiológica en infección por *S. pneumoniae* fuera del SNC

Antibióticos	Probabilidad
Penicilina (parenteral), ampicillin, piperacillin	93
Amoxicilina	93
Cefuroxima, cefpodoxime, cefdinir	85
Cefotaxime, ceftriaxone, cefepime	97
Imipenem, meropenem, ertapenem	95
Azithromicina, claritromicina	85
Clindamicina	93
Telitromicina	100
Trimetoprim-sulfametoxazole	65
Doxiciclina	82
Vancomicina	100
Quinolonas (moxifloxacina y levofloxacina)	98

Modificado de Mandell: *Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed.; 2009.*¹³

La penicilina muestra también bondades en cuanto a lograr parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de eficacia, parámetros estos relacionados con el perfil farmacocinético en suero, el por ciento de unión a proteína de la droga y datos derivados de observaciones *in vitro* e *in vivo* relacionados con las características de exposición a la droga que se requieren para destruir al microorganismo. La eficacia de la penicilina, como el resto de los betalactámicos es tiempo dependiente, de manera que el parámetro que predice la eficacia es el tiempo que la concentración de la droga en el tejido supera la CMI del germen en cuestión, este parámetro se conoce como T>CMI, y es específico para cada germen (en el caso del *S. pneumoniae* es de 25 %),^{12,16,17} lo cual significa que la penicilina debe superar la CMI del microorganismo en el 25 % del intervalo inter dosis. Para una cepa de *S. pneumoniae*, con una CMI de 2 µg/mL, puede lograrse el parámetro T>CMI de 25 % en tejido pulmonar, con una frecuencia de 99 % a la dosis de penicilina de 2 millones de unidades cada 4 h como muestra la tabla 4.¹² Con dosis de 4 millones cada 4 h se alcanza en el 100 % de las ocasiones para esta misma CMI, dosis con las cuales, incluso para cepas de *S. pneumoniae* con categoría de resistencia intermedia según CLSI de 4 µg/mL, en el 99 % de las ocasiones la concentración de penicilina supera la CMI en más del 25 % del

intervalo inter dosis, por lo tanto, la droga sigue mostrando eficacia en este sentido para las dosis de 4 millones de unidades cada 6 horas¹² (tabla 4).

Tabla 4. Probabilidad de alcanzar eficacia farmacocinética/farmacodinámica, con diferentes concentraciones mínimas inhibitorias y diferentes dosis de penicilina fuera del SNC

Dosis de penicilina G 2 millones de unidades c/4 h	Probabilidad de alcanzar T>CMI %		
CMI	20	25	30
0,125 µg/mL	100	100	100
0,25 µg/mL	100	100	100
0,5 µg/mL	100	100	100
1 µg/mL	100	100	100
2 µg/mL	100	99	95
4 µg/mL	92	81	75
Dosis de penicilina G 4 millones de unidades c/4 h			
0,125 µg/mL	100	100	100
0,25 µg/mL	100	100	100
0,5 µg/mL	100	100	100
1 µg/mL	100	100	100
2 µg/mL	100	100	100
4 µg/mL	100	99	96
Dosis de penicilina G 4 millones de unidades c/6 h			
0,125 µg/mL	100	100	100
0,25 µg/mL	100	100	100
0,5 µg/mL	100	100	100
1 µg/mL	100	100	100
2 µg/mL	100	99	96
4 µg/mL	96	87	74

Nota: modificado de referencia 12.

Teniendo en cuenta los datos aportados, y que entre el 90 y el 95 % de los aislamientos de *S. pneumoniae* reportados a nivel mundial resultan encontrarse en un rango susceptible,¹² se debe considerar la penicilina como una opción en la terapia empírica de cualquier infección por este germen fuera del SNC, es una opción segura, barata, y con menor repercusión ecológica comparada con otros antimicrobianos de mayor espectro. Es útil señalar que globalmente se reporta menos del 1 %¹⁷ de

resistencia de alto grado a la amoxicilina, siendo esta droga la más eficaz de los antibióticos orales en el tratamiento de las infecciones *S. pneumoniae*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsieh YC, Lee WS, Shao PL, Chang LY, Huang LM. The transforming *Streptococcus pneumoniae* in the 21st century. *Chang Gung Med J*. 2008;31:117-24.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2011. p. 233-45.
3. Heffron R. *Pneumonia with Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia*. New York: Commonwealth Fund; 1939. p. 308-12.
4. Felton LD. Studies on the immunizing substances in pneumococci. *J Immunol*. 1934;27:379-93.
5. Smillie WG, Wornock GH, White HJ. A study of a type I pneumococcus epidemic at the State Hospital at Worcester, Mass. *Am J Publ Health*. 1938;28:293-302.
6. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med*. 1945;82:445-65.
7. Ronald N, Jones RN, Jacobs MR, Sadera HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *J Antimicrob Agents*. 2010;36:197-204.
8. Song JH, Jung SI, Ki HK, Shin MH, Ko KS, Son JS, et al. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1570-8.
9. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement. CLSI document; 2008: M100-S18.
10. Wayne PA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS twelfth informational supplement; 2002: M100-S12.
11. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be? *CMAJ*. 2009 February 17;180(4):408-15.
12. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for Revised Penicillin Susceptibility Breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with Antimicrobial Susceptibility in an Era of Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:1596-600.

13. Musher DM, Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 2623-43.

14. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with *in vitro* resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis. 2003;37:230-7.

15. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Suppl 2):S27-S72.

16. Ho PL, Cheng VCC, Chu CM. Antibiotic Resistance in Community-Acquired Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. Chest. 2009;136(4):1119-27.

17. Kosowska K, Jacobs MR, Bajaksouzian S, Koeth L, Appelbaum PC. Alterations of penicillin-binding proteins 1A, 2X, and 2B in *Streptococcus pneumoniae* isolates for which amoxicillin MICs are higher than penicillin MICs. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:4020-2.

Recibido: 18 de marzo de 2011.

Aprobado: 10 de julio de 2011.

Amauri Lázaro Noda Albelo. Hospital Pediátrico "Eliseo Noel Caamaño". Santa Isabel y América. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: amauryn.mtz@infomed.sld.cu