

# Aspectes clínics i terapèutics de les meningitis i pneumònies produïdes per pneumococs resistents

P. Fernández Viladrich

Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

## Introducció

El pneumococ (*Streptococcus pneumoniae*) continua sent la primera causa de pneumònia adquirida en la comunitat, el més agressiu dels patògens meningis, la causa més freqüent d'otitis mitjana aguda en totes les edats i una causa freqüent de bacterièmia, associada o no a algun dels processos esmentats anteriorment.

Durant els 25 anys que seguiren a la seva introducció (1940), la penicil·lina constituí el tractament d'elecció per a les infeccions causades per aquest organisme, que es considerava uniformement sensible a concentracions inferiors a 0,1 mg/l. Excel·lents alternatives a la penicil·lina, com el cloramfenicol per al tractament de les meningitis, o l'eritromicina per al de la pneumònia o les infeccions de l'àrea oto-sinusal, es mantenien també plenament actives; per tot això, en els laboratoris clínics normalment no es realitzaven estudis de sensibilitat *in vitro*<sup>1</sup>.

Això no obstant, la descripció el 1967<sup>2</sup>, ara fa per tant 20 anys, d'un aïllat clínic amb sensibilitat clarament disminuïda a la penicil·lina (concentració inhibidora mínima (CIM) de 0,6 mg/l, és a dir, almenys deu vegades menys sensible que les soques habituals) fou l'anunci del canvi que gradualment es produiria. Durant la dècada següent, soques de pneumococs amb graus de resistència similars, de fins 1 mg/l, foren aïllats de portadors i malalts en diverses parts del món<sup>1,3</sup>; aquesta població compartia generalment l'antecedent d'haver rebut penicil·linoteràpia prèvia, sovint a dosis baixes, durant períodes prolongats de temps. Davant els nivells de penicil·lina normalment assolibles en la clínica, es considerà empíricament que es tractava d'una resistència de grau parcial o moderat. Aquestes soques es conservaven generalment sensibles a les alternatives antibiòtiques clàssiques, i només ocasionaren problemes en casos esporàdics de meningitis infantil, per a la guarició dels quals calgué un canvi antibiòtic o, més rarament, un notable augment de les dosis convencionals de penicil·lina necessàries fins en aquell moment<sup>4</sup>. En tot cas, es tractà d'un fenomen limitat que no

suscità una preocupació general i, per tant, un canvi en les actituds del microbiòleg i del clínic enfront de la malaltia pneumocòccica.

La importància del problema augmentà el 1977 amb l'aparició a Sud-Àfrica<sup>5,6</sup> de soques de pneumococ altament resistents a la penicil·lina, amb CIM entre 2 i 8 mg/l, és a dir de 50 a 150 vegades com a mínim més resistents que les soques ordinàries i, a més, resistents al cloramfenicol<sup>5</sup> i a altres molts antibiòtics<sup>6</sup>; es creà així una situació semblant a la de l'era pre-antibiòtica. Soques similars foren detectades posteriorment a altres parts del món<sup>7-9</sup> i, particularment, en el nostre país<sup>10-13</sup>, on, en el que portem de dècada, hem assistit a un augment en la prevalença i el grau de resistència de *S. pneumoniae* a la penicil·lina i a altres antibiòtics, fins al punt d'haver arribat a percentatges de resistència del 51 % a la penicil·lina (20 % amb alta resistència), 62 % al cloramfenicol, 78 % a la tetraciclina i 79 % al cotrimoxazol, els quals són els més elevats que han estat publicats en la literatura<sup>13,14</sup>. En el nostre hospital, de 62 soques de *S. pneumoniae* aïllats del líquid cefalo-raquidi (LCR) entre agost de 1978 i març de 1985<sup>15</sup>, quasi el 20 % eren resistents a la penicil·lina (6 % amb alta resistència); el 47 % ho eren al cloramfenicol, i totes les soques resistents a la penicil·lina ho eren també al cotrimoxazol. Totes les soques eren sensibles a la rifampicina (CIM 0,06-0,12) i a la vancomicina (CIM 0,25-1) en graus independents de la seva sensibilitat a la penicil·lina; també ho eren a l'imipenem (CIM 0,06-0,25) i a la cefotaxima i ceftriaxona (CIM 0,06-1), tot i que per a aquests betalactàmics, com és sabut<sup>16</sup>, el grau de sensibilitat disminuïa proporcionalment al seu grau de resistència a la penicil·lina.

## Aspectes clínics

Els pneumococs resistents a la penicil·lina (NRP) són microbiològicament similars als sensibles (NSP)<sup>3</sup>. No produeixen betalactamases<sup>3</sup>. La seva resistència és deguda a canvis en les proteïnes fixadores de penicil·lina (PBP)<sup>17</sup>. La incidència de la malaltia per NRP coincideix estacionalment amb la dels NSP i no s'han trobat diferències en els seus tipus, característiques clíniques o resposta al tractament quan aquest ha estat correcte<sup>18-20</sup>. Tot i que ha estat descrita més sovint en infants hospitalitzats, immunodeprimits per desnutrició i/o ma-

Correspondència: Dr. P. Fernández Viladrich.  
Entença, 163, 6.ª 2.ª, 08029 Barcelona.

laltia<sup>6</sup>, aquests pacients són els que amb més freqüència havien rebut antibioteràpia prèvia, la qual afavoreix la colonització per NRP. Tanmateix, la malaltia per NRP té lloc també en pacients prèviament sans, de qualsevol edat, quan s'hi donen les circumstàncies que afavoreixen l'eclosió de la malaltia pneumocòccica en general<sup>19-22</sup>. La seva possibilitat dependrà, probablement, de la prevalença de portadors faringis en una determinada comunitat, especialment infantils, els quals constitueixen el reservori principal<sup>12</sup>.

La nostra experiència es basa principalment en pacients adults, amb meningitis o pneumònia bacterièmica, i començà l'any 1980 amb el primer cas de meningitis. Fins al 1986 hem tractat 13 episodis de meningitis per NRP, cinc d'ells altament resistents (fins 4 mg/l), que han constituït la quarta part de tots els casos de meningitis pneumocòccica vistos en aquest període de temps. En comparar els casos resistents amb els sensibles, no hem trobat diferències significatives respecte al tipus de pacients afectes, focus primaris d'infecció, gravetat de la meningitis i mortalitat o seqüeles. La meningitis per NRP es produï en pacients de qualsevol edat, immunodeficients o no, i que no sempre havien rebut antibiòtics betalactàmics anteriorment<sup>23</sup>.

Cal esperar que aquest panorama sigui extrapolable als pacients amb pneumònia pneumocòccica. En la majoria dels casos no s'estableix un diagnòstic bacteriològic de certesa (aïllament del germen en l'hemocultiu, líquid pleural o en el parènquima pulmonar), per la qual cosa la prevalença real de NRP en aquesta malaltia és desconeguda, així com l'espectre complet de les seves manifestacions clíniques. La nostra experiència es basa en 19 casos de pneumònia bacterièmica per NRP. Comparant aquests casos amb els de pneumònia bacterièmica per NSP vistos en el mateix període de temps, hem trobat que els primers tenien, significativament, més incidència d'episodis previs de pneumònia, d'hospitalitzacions, de presa de betalactàmics, d'adquisició nosocomial de la infecció, més gravetat en iniciar el tractament i, tot i que sense significació estadística, una malaltia de base més seriosa i més mortalitat<sup>24</sup>. És molt possible que l'explicació a aquest fet estigui en la interacció dels factors esmentats més amunt, de manera que aquells pacients amb malaltia de base més avançada són els que són hospitalitzats més sovint i els que reben més antibiòtics, facilitant la colonització per NRP que, posteriorment, poden causar malaltia invasiva amb una facilitat proporcional al grau d'immunodeficiència.

### Tractament

Atesos els nivells sèrics de penicil·lina que s'assoleixen amb la injecció intramuscular de les dosis comunament utilitzades de penicil·lina-procaïna (de menys d'1 fins a 2 mg/l aproximadament)<sup>25</sup>, és raonable pensar que alguns casos de pneumònia pneumocòccica no responguessin a aquestes dosis, especialment en cas de disfunció fagocitària; estaria per tant justificat incloure la pneumònia pneumocòccica per NRP en el diagnòstic diferencial de les pneumònies "resistents a la penicil·lina". L'administració de penicil·lina G sòdica per via intravenosa o fins i tot intramuscular desviaria en principi aquest problema, almenys fins a un nivell de resistència no extraordinàriament elevat; els nivells pic assolits després de l'administració endovenosa de dosis

moderades a altes de penicil·lina oscil·len entre 10 i 100 mg/l<sup>21, 25, 26</sup>, i cal esperar una bona resposta. En la nostra experiència, els casos amb una CIM de fins 2 mg/l s'han guarit amb dosis de  $2 \times 10^6$  U/4h; per a casos de resistència més elevats, especialment en pacients amb defectes en la fagocitosi leucocitària, és possible que les dosis de penicil·lina haurien de ser encara més elevades o bé procedir a un canvi antibiòtic a una cefalosporina de tercera generació, vancomicina o eritromicina, aquest darrer antibiòtic enfront del qual hi ha un baix índex de resistència, menys del 5 %, i que augmenta, així, el seu valor com a terapèutica inicial de la pneumònia greu. Alguna d'aquestes alternatives terapèutiques s'hauria de considerar especialment per al pacient amb malaltia de base severa que adquireix la pneumònia a l'hospital o després d'una hospitalització recent.

Quant a la meningitis pneumocòccica, sembla clar que la penicil·lina no és ja, en el nostre medi, l'antibiòtic d'elecció per al seu tractament inicial. Els nivells que s'assoleixen en el LCR després de les dosis convencionals per via intravenosa<sup>27</sup> són similars a les CIM dels pneumococs parcialment resistents, i inferiors a les dels resistents, amb la qual cosa, pel que fa a aquests darrers, el curs de la malaltia romandrà immodificat, tal com confirma la nostra experiència i l'aliena<sup>5</sup>. Tampoc el cloramfenicol no pot ser ja considerat com a tractament inicial alternatiu atès l'elevat percentatge de soques resistents. Cefotaxima i ceftriaxona, per la seva activitat superior a la penicil·lina sobre els NRP (CIM quatre vegades inferior per terme mig) i per la seva millor penetració en el LCR, constitueixen actualment una bona alternativa, amb la condició que siguin administrades a dosis elevades (300 mg/kg/dia de cefotaxima i 100 mg/kg/dia de ceftriaxona, aproximadament), ja que, en la nostra experiència, dosis inferiors han controlat, però no guarit, meningitis per pneumococs amb una CIM de 4 mg/l; això és degut al fet que els NRP són també menys sensibles a aquestes cefalosporines que no els NSP. Imipenem, encara més potent que cefotaxima o ceftriaxona, podrà potser ocupar el seu lloc en un futur pròxim. Per a nivells de resistència de 8 mg/l o superiors (16 mg/l ha estat el màxim trobat fins en aquest moment)<sup>16</sup>, és possible que cap betalactàmic no pugui guarir la infecció. Vancomicina podrà ser una bona alternativa per a aquests casos, ja que fins ara es conserva activa sobre tots els pneumococs. Tanmateix, l'experiència amb aquest antibiòtic és, tot i que favorable, escassa, i és possible que per a algunes soques descrites amb CIM d'1 i fins 2 mg/l<sup>28</sup>, els nivells assolits en el LCR fossin insuficients, precisant la seva administració intratecal o l'addició d'un altre antibiòtic com, per exemple, rifampicina, molt activa sobre *S. pneumoniae* i que penetra molt bé la barrera hemato-encefàlica. Per als casos de resistència moderada es pot optar per continuar amb la cefalosporina inicialment prescrita, que proporcionarà un ampli marge terapèutic o, si els imperatius econòmics ho requereixen, canviar a penicil·lina a dosi doble de les convencionals (500.000 U/kg/dia), amb la qual cosa, en l'adult, hem guarit els casos amb una CIM de fins 0,5 mg/l; en els infants, en els quals, per diferències en la distribució corporal de la droga, els nivells són inferiors que no en l'adult<sup>29</sup>, la no guarició amb penicil·lina ha estat la

norma, fins i tot amb dosis de 1.000.000 U/kg/dia; tot i que algun cas hagi estat guarit d'aquesta manera, el més prudent en aquesta població és no utilitzar penicil·lina. Finalment, un cop realitzats els estudis de susceptibilitat, actualment obligatoris per a totes les soques de pneumococ aïllades de mostres clíniques significatives, és indicat canviar l'antibiòtic inicialment administrat per penicil·lina, si la soca causal de la meningitis s'hi revela sensible<sup>30-32</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ward J. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: Clinical and epidemiological aspects. *Rev Infect Dis* 1981; 3:254-266.
2. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2:264-265.
3. Hansman D, Glasgow H, Sturt J, Devitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. *N Engl J Med* 1971; 284:175-177.
4. Ahronheim GA, Reich B, Marks M. Penicillin-insensitive pneumococci: case report and review. *Am J Dis Child* 1979; 133:187-191.
5. Applebaum PC, Bramjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 1977; 2:995-997.
6. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299:735-740.
7. Cates KL, Gerrard JM, Giebink GS et al. A penicillin resistant pneumococcus. *J Pediatr* 1978; 93:624-626.
8. George RH, Mulligan EAR, Roycroft CA, Powell AM. Multiresistant pneumococci. *Lancet* 1981; 2:751-752.
9. Michel J, Dickman D, Greenberg Z, Bergnèr-Rabinowitz S. Serotype distribution of penicillin-resistant pneumococci and their susceptibilities to seven antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:397-401.
10. Casal J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: Serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22:222-225.
11. Liñares J, Garau J, Domínguez C, Pérez JL. Antibiotic resistances and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumococcal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23:545-547.
12. Pérez JL, Liñares J, Bosch J, López de Goicoechea MJ, Martín R. *Streptococcus pneumoniae*: sensibilidad antibiòtica en portadores infantiles del àrea barcelonesa. *Gac Sanit* 1984; 13:6-9.
13. 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.
14. Liñares J, Pérez JL, Garau J, Martín R. Cotrimoxazol resistance in pneumococci. *Eur J Clin Med* 1984; 2:473-474.
15. Liñares J, Garau J, Goicoechea MJ, Verdager R, Viladrich PF, Martín R. Susceptibility to penicillin G and alternative antibiotics of 62 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from cerebrospinal fluid. 2<sup>nd</sup> European Congress Clinical Microbiology 1985; Brighton, England.
16. Ward JI, Moellering RG Jr. Susceptibility of pneumococci to 14 beta-lactam agents: Comparison of strains resistant, intermediate-resistant, and susceptible to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20:204-207.
17. Zigelboim S, Tomasz A. Multiple antibiotic resistance in South-African strains of *Streptococcus pneumoniae*: Mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1981; 3:267-276.
18. Ward JI, Koornhof H, Jacobs M, Applebaum P. Clinical and epidemiological features of multiple resistant pneumococci, South Africa. Schlesinger, D, ed. *Microbiology-1979*. Washington DC, American Society for Microbiology 1979; 286-289.
19. Saah AJ, Mallonee JP, Tartay M, Thornsberry CT, Roberts MA, Rhoades ER. Relative resistance to penicillin in the pneumococcus: a prevalence and case-control study. *JAMA* 1980; 243:1.824-1.827.
20. Jackson MA, Shelton S, Nelson J, McCracken GH Jr. Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:129-132.
21. Gratten M, Naraqi S, Hansman D. High prevalence of penicillin-insensitive pneumococci in Pot Moresby, Papua New Guinea. *Lancet* 1980; 2:192-195.
22. Wamola IA, Mirza NB, Nsanzumuhire H. Penicillin resistant pneumococcal meningitis in Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *East Afric Med J* 1981; 58:12-17.
23. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J et al. Therapy of penicillin-resistant pneumococcal meningitis in adults. Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract n.º 112), Nova Orleans, 28 set-1 oct 1986.
24. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J et al. Pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract n.º 309), Nova Orleans, 28 set-1 oct 1986.
25. Devitt L, Riley I, Hansman D. Human infection caused by penicillin insensitive pneumococci. *Med J Aust* 1977; 1:586-588.
26. Weinstein L, Lerner PI, Chew WH. Clinical and bacteriologic studies of the effect of massive doses of penicillin G on infections caused by gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1964; 271:525-533.
27. Hieber JP, Nelson JD. A pharmacological evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 1977; 297:410-413.
28. Cherubin CE, Corrado ML, Sierra MF, Gombert ME, Shulman M. Susceptibility of gram-positive cocci to various antibiotics, including cefotaxime, moxalactam, and n-formimidoyl thienamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20:553-555.
29. Paredes A, Taber LH, Yow MD, Clark D, Nathan W. Prolonged pneumococcal meningitis due to an organism with increased resistance to penicillin. *Pediatrics* 1976; 58:378-381.
30. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317:18-22.
31. Pallarés R, Gudiol F, Liñares J, Viladrich PF. Bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1988; 318:124.
32. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J et al. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin-resistant pneumococci. *Am J Med* 1988 (en premsa).