EXPERIENCIA CLINICA

Infecciones invasoras por Streptococcus pneumoniae: Impacto de la resistencia

ANA CHAVEZ P.¹, CARMEN MENDOZA N.², CECILIA ROJAS A.¹, ANGHIELA BORGHERO R.¹ y
ROSARIO CERPA P.¹

INVASIVE *Streptococcus pneumoniae* INFECTIONS: IMPACT OF RESISTANCE

S. pneumoniae is an epidemiological problem worldwide because of its rise in incidence and the emergence of resistant strains to antibiotics like penicillins and cephalosporins considered useful in the treatment of these infections. The histories of 141 cases of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections during 7 years in a pediatric hospital in Santiago, were reviewed. The most frequent form of presentation was meningitis (39%) and lung infection (36.9%), with a 6.4% of lethality. Resistance to penicillin was found in 23.4% and to cefotaxime in 6.7% of strains isolated in all sites. The choice of antibiotic treatment for resistant strains is discussed, separating meningitis from other systemic infections. This study emphasizes the need for a continuous surveillance of the susceptibility of *S. pneumoniae* so as to decide which is the most adequate treatment in each case.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, Resistance, Treatment; Meningitis.

INTRODUCCION

Durante los últimos años *Streptococcus pneumoniae* ha experimentado en el mundo algunos cambios en su epidemiología, como es el aumento en su incidencia, el desarrollo creciente de resistencia a penicilina, cefalosporinas y otros antimicrobianos y el resurgimiento de brotes epidémicos en centros de atención cerrada.¹⁻⁷

El número de infecciones causadas por cepas resistentes ha continuado aumentando; sin

embargo, la terapia antimicrobiana óptima para éstas no ha sido establecida, por lo que es necesario conocer los patrones locales de resistencia para definir el tratamiento más adecuado en cada caso.^{2, 3, 8}

Esta situación nos motivó a revisar la experiencia sobre infecciones invasoras causadas por esta bacteria en el Hospital Dr. Exequiel González Cortés, describir las formas de presentación clínica, su letalidad, determinar la frecuencia de resistencia a penicilina y cefalosporinas de tercera generación de las ce-

Hospital Dr. Exequiel González Cortés:

¹ Servicio de Pediatría

² Laboratorio de Microbiología

pas aisladas y describir el tratamiento antimicrobiano realizado en los casos producidos por estas cepas, identificando factores considerados de riesgo para desarrollar infección por cepas resistentes.

PACIENTES Y METODO

Revisión de la ficha clínica de todos los pacientes en que se diagnosticó una infección invasora por *S. pneumoniae* mediante aislamiento del agente en sangre, LCR u otro fluido normalmente estéril, en el Hospital pediátrico Dr. Exequiel González Cortés entre enero de 1991 y diciembre de 1997.

La identificación de *S. pneumoniae* se realizó de acuerdo a las recomendaciones del NCCLS, mediante sensibilidad a optoquina y aglutinación con látex.^{9,10} Todas las cepas fueron enviadas a confirmación en el Laboratorio de Referencia del ISP.

El estudio de sensibilidad se realizó por diferentes métodos según el período analizado. Hasta 1992 se realizó *screening* de sensibilidad a penicilina mediante disco de oxacilina de 1 µg, considerándose sensibles aquellas cepas que presentan halo ≥ 20 mm y resistentes con halo ≤ 19 mm.¹⁰ Además se determinó CIM a penicilina por la técnica de dilución en placa en el ISP. Se consideraron sensibles (S) las cepas con CIM $\leq 0,06$ µg/ml, medianamente resistentes o con resistencia intermedia (RI) con CIM 0,125 a 1,0 µg/ml y resistentes (R) con CIM ≥ 2 µg/ml.^{1,11,12}

Desde 1993, se realiza en nuestro hospital *screening* de sensibilidad a penicilina mediante disco de optoquina y CIM a penicilina y cefotaxima mediante la técnica epsilométrica (E-test®). Los rangos de sensibilidad para penicilina son los ya mencionados, y para cefotaxima se consideran sensibles (S) las cepas con CIM $\leq 0,5$ µg/ml; medianamente resistentes o de resistencia intermedia (RI) con CIM 1 µg/ml y resistentes (R) con CIM ≥ 2 µg/ml.¹¹

RESULTADOS

Durante el período en estudio se diagnosticaron 157 infecciones invasoras causadas por

S. pneumoniae; de éstas se revisaron las fichas clínicas de 141 pacientes (89,8%).

Los casos se presentaron con una frecuencia similar en ambos sexos; hombres 72 (51,1%), mujeres 69 (48,9%) y correspondieron a 4 recién nacidos (2,8%), 74 lactantes (52,5%), 36 preescolares (25,5%) y 27 escolares (19,1%).

El principal sitio de aislamiento de *S. pneumoniae* fue la sangre, en 97 casos (68,8%); en 57 de ellos se aisló sólo de este sitio, en los otros 40 además de otro fluido. El segundo sitio de aislamiento fue LCR en 56 casos; en 21 de ellos (14,9%) sólo en esta localización, en 34 además en sangre y en 1 caso, en líquido articular. Otros sitios de aislamiento fueron líquidos pleural, peritoneal, articular y hueso. (Tabla 1)

Tabla 1. Infecciones invasoras causadas por *S. pneumoniae*. Sitio de aislamiento (n: 141)

	n	(%)
Sangre	97	(68,8)
Sangre	57	
Sangre + LCR	34	
Sangre + L. articular	4	
Sangre + L. pleural	1	
Sangre + L. peritoneal	1	
LCR	21	(14,9)
L. pleural	11	(7,8)
L. peritoneal	6	(4,3)
L. osteoarticular	5	(3,5)
LCR + L. articular	1	(0,7)

Las formas de presentación clínica más frecuentes fueron meningitis (39,0%) y neumopatía aguda (36,9%), que se presentaron en todos los grupos etarios. Otras formas de presentación fueron bacteremia (7,1%), peritonitis (7,1%), infección ósea y/o articular (6,4%), sepsis (2,8%) y celulitis (0,7%) (Tabla 2).

En esta serie fallecieron 9 pacientes lo que configura una letalidad de 6,4%. Estos casos correspondieron a 6 meningitis, lo que representa un 10,9% de letalidad para esta localización, 2 sepsis (50% de letalidad) y un caso de peritonitis (10% de letalidad), en un paciente portador de enfermedad de Wolkman, con in-

**Tabla 2. Infecciones invasoras causadas por *S. pneumoniae*.
Presentación clínica según grupo etario (n: 141)**

	RN*	L*	PE*	Total E*	n	(%)
Meningitis	2	37	9	7	55	(39,0)
Neumonía	1	27	17	7	52	(36,9)
Bacteremia	-	2	3	5	10	(7,1)
Peritonitis	-	1	4	5	10	(7,1)
Inf. osteoarticular	1	5	1	2	9	(6,4)
Septicemia	-	2	2	-	4	(2,8)
Celulitis	-	-	-	1	1	(0,7)

* RN: recién nacidos; L: lactantes; PE: preescolares; E: escolares

suficiencia hepática en etapa terminal (Tabla 3).

Resistencia. Se estudió la susceptibilidad a penicilina en 128 cepas (90,8% de las cepas aisladas), pesquisándose en 30 de ellas (23,4%) algún grado de resistencia, 28 de ellas (21,9%) en rango de RI y 2 (1,6%) con R (Tabla 4).

Nueve de estas cepas resistentes se obtuvieron de cuadros de meningitis y las otras 21 de: neumopatía aguda (13), bacteremia (3), peritonitis (3) e infección ósea y/o articular (2).

En las 30 cepas con resistencia a penicilina se estudió resistencia a cefotaxima, pesquisándose 4 cepas resistentes, todas en rango de RI. Una de ellas se obtuvo de un cuadro de meningitis y las otras tres de neumopatía aguda (Tabla 5).

Se identificó algún factor considerado de riesgo para desarrollar infecciones por estas

cepas resistentes en 19 pacientes. En 6 de ellos la infección se presentó durante o al término del tratamiento con antibióticos β -lactámicos por otro cuadro infeccioso; 4 pacientes tenían patología oncológica de base en quimioterapia y habían estado hospitalizados en los seis meses previos; 5 pacientes tenían una deficiencia inmune, primaria o secundaria: pancitopenia autoinmune (1) y síndrome nefrótico (3), todos ellos en tratamiento con corticoides y un paciente portador de hipocomplementemia y déficit selectivo de IgA. Los otros 4 pacientes habían estado hospitalizados en los seis meses anteriores al cuadro actual.

Tratamiento. Los 8 casos de meningitis producidas por *S. pneumoniae* con RI a penicilina y S a cefotaxima, se trataron con cefotaxima, de acuerdo a las recomendaciones institucionales; el caso producido por una cepa con RI a penicilina y cefotaxima inició tratamiento con

cefotaxima, a la que se agregó vancomicina por persistir cultivo de LCR positivo a las 24 horas de antibioterapia; su evolución clínica posterior fue favorable. El estudio de sensibilidad comprobó una CIM de 1 μ g /ml para penicilina y cefotaxima.

De los 13 casos con neumopatía aguda, 10 fueron producidos por *S. pneumoniae* con RI a pe-

**Tabla 3. Infecciones invasoras causadas por *S. pneumoniae*.
Letalidad según forma de presentación clínica**

Presentación clínica	Total	Fallecidos n	Letalidad (%)
Meningitis	55	6	(10,9)
Neumonía	52	0	
Bacteremia	10	0	
Peritonitis	10	1	(10,0)
Inf. osteoarticular	9	0	
Septicemia	4	2	(50,0)
Celulitis	1	0	
Total	141	9	(6,4)

Tabla 4. Infecciones invasoras causadas por *S. pneumoniae*. Resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina (n: 128)

	n	(%)
Sensibles	98	(76,6)
Resistentes	30	(23,4)
RI	28	(21,8)
R	2	(1,6)

Tabla 5. Infecciones invasoras causadas por *S. pneumoniae*. Resistencia de *S. pneumoniae* a cefotaxima en cepas R a penicilina (n: 30)

	n	%
Sensibles	28	(93,3)
Resistentes	2	(6,7)
RI	2	(6,7)
R	0	-

nicilina, S a cefotaxima, 7 de ellos se trataron con alguna penicilina (penicilina, ampicilina o amoxicilina solas o asociadas a inhibidor de β -lactamasas). Los otros 3 recibieron desde su ingreso cefotaxima como parte del manejo empírico inicial aplicado a los pacientes con patología oncológica y neutropenia febril, lo que también ocurrió en 1 caso producido por una cepa con RI a penicilina y cefotaxima. Uno de los casos producido por cepa con R a penicilina y RI a cefotaxima se trató en forma exitosa con penicilina y en el otro hubo fracaso clínico de cefotaxima, por lo que se cambió a vancomicina con buena respuesta.

Los 3 casos de bacteremia (RI a penicilina y S a cefotaxima) se trataron con diversos antibióticos (penicilina, cloranfenicol, cefotaxima), con buena respuesta. Los 3 casos de peritonitis y 2 infecciones osteoarticulares producidos por *S. pneumoniae* con RI a penicilina fueron tratados con alguna penicilina con buena respuesta.

No hubo fallecidos en el grupo de pacientes con infecciones por cepas resistentes.

DISCUSION

Desde la aparición de cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina en 1967, se ha descrito un número rápidamente creciente de infecciones por estas cepas en el mundo, fenómeno que generalmente se asocia a resistencia a otros antibióticos habitualmente eficaces en el tratamiento de estas infecciones, lo que plantea la necesidad de definir tratamientos antibióticos alternativos. Este problema se ha visto agravado con la aparición posterior de cepas con resistencia a cefalosporinas de espectro expandido, consideradas como el tratamiento de elección para infecciones por cepas resistentes a penicilina.^{1, 3, 4, 12, 13}

Con el objeto de decidir la mejor conducta terapéutica es necesario considerar que las concentraciones séricas que se alcanzan con la administración intravenosa de penicilina y otros β -lactámicos son, habitualmente, varias veces superiores que la CIM para *S. pneumoniae* con RI e incluso R, por lo que es probable que penicilina u otros antibióticos β -lactámicos igualmente activos sean suficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas extrameningeas por cepas con RI. Este concepto concuerda con los resultados obtenidos en nuestra serie, en la que se trató 7 neumopatías agudas, 1 bacteremia, 3 peritonitis y 2 infecciones osteoarticulares con alguna penicilina, con buena respuesta clínica.^{2, 13} Por otra parte, se han publicado varias experiencias que muestran que el pronóstico de las infecciones sistémicas extrameningeas no se correlaciona con la sensibilidad de *S. pneumoniae*, sino que con la gravedad de la enfermedad al ingreso y la presencia de enfermedad de base severa.^{2, 12}

Para las infecciones causadas por cepas R, el tratamiento óptimo no ha sido establecido, ya que por su baja frecuencia aún existen escasos reportes en la literatura.²⁻⁵ En nuestra serie tuvimos 2 casos de infección por cepas con R a penicilina. En uno de ellos, un paciente inmunodeficiente con neumopatía supurada, hubo fracaso clínico y bacteriológico con penicilina y cefotaxima, respondiendo finalmente con el uso de vancomicina.

Una situación diferente se presenta en infecciones meningéas, que requieren concentra-

ciones de antibiótico en LCR 8 a 10 veces superiores a la CBM del microorganismo causal para lograr su esterilización, las que no se alcanzan con las dosis de penicilina recomendadas para esta patología, por lo que este antimicrobiano resulta ineficaz.²

En cambio, las concentraciones alcanzadas en LCR con las dosis recomendadas de cefotaxima y ceftriaxona, son útiles para el tratamiento de la meningitis por *S. pneumoniae* R a penicilina, si la cepa aislada es sensible a estas cefalosporinas, siendo consideradas en ese caso el tratamiento de elección.^{3, 8, 12, 13}

En las cepas resistentes a cefalosporinas de espectro expandido el tratamiento óptimo no está definido, existiendo como alternativas la asociación de estas cefalosporinas + vancomicina o + rifampicina y probablemente en el futuro nuevos antibióticos, como meropenem y trovafloxacin.^{3, 12-14}

Ha existido controversia respecto a los niveles de CIM para cefotaxima y ceftriaxona a los cuales *S. pneumoniae* se considera sensible. Hasta 1993 éste correspondía a $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ pero, a partir de 1994 el NCCLS lo fijó en $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$.^{11, 12, 14, 15} Sin embargo, existen reportes de fracaso terapéutico con el uso de cefalosporinas frente a cepas con CIM de 0,5 $\mu\text{g/ml}$,¹⁶ situación que hemos experimentado en nuestro hospital en un caso clínico, no incluido en esta serie, lo que nos ha llevado a considerar resistentes las cepas con CIM 0,5 $\mu\text{g/ml}$ aisladas en pacientes con meningitis bacteriana aguda.

Se ha señalado algunos factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por *S. pneumoniae* resistente, entre ellos el antecedente de uso de antibióticos β -lactámicos y de hospitalización los 3 meses anteriores, edad menor de 6 años y asistencia a jardín infantil.^{1, 4, 6, 7, 13} Por lo que, en pacientes con enfermedad de base severa y gravedad al ingreso, en los que se plantea una infección por *S. pneumoniae*, en presencia de estos factores de riesgo, se puede recomendar una terapia empírica inicial dirigida a cepas resistentes hasta conocer la sensibilidad *in vitro* del agente aislado.^{2, 8}

Es importante destacar la necesidad de mantener una vigilancia estricta de sensibilidad de

S. pneumoniae a penicilina y cefalosporinas ya que, aunque existe una asociación entre ambas, el grado de resistencia a cefotaxima no siempre es concordante con el de penicilina. Esta información es fundamental para decidir el tratamiento antibiótico más adecuado frente a cada caso.^{4,12}

RESUMEN

Streptococcus pneumoniae constituye un problema epidemiológico mundial por el aumento de su incidencia y aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos considerados útiles en su manejo, como son penicilina y cefalosporinas de espectro expandido. Se presenta la revisión de 141 casos de infecciones invasoras por *S. pneumoniae* en un hospital pediátrico de la Región Metropolitana de Santiago, ocurridos en un período de 7 años. Destacan como formas de presentación más frecuentes meningitis (39%) y neumonía (36,9%), con una letalidad global de 6,4%.

De las cepas identificadas, 23,4% presentaban resistencia a penicilina y 6,7% a cefotaxima, habiendo sido aisladas de todas las localizaciones.

Se discute el tratamiento antibiótico a usar en las infecciones por cepas resistentes, siendo necesario diferenciar infección meníngea de otras infecciones sistémicas, pues el enfrentamiento terapéutico es distinto. Esto pone en evidencia la necesidad de mantener estricta vigilancia de la sensibilidad de *S. pneumoniae*, con el objeto de decidir el tratamiento más adecuado en cada caso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CAMPBELL G D, SILBERMAN R. Drug - resistant *Streptococcus pneumoniae*. CID 1998; 26: 1188-95.
- 2.- CHOI E H, LEE H J. Clinical outcome of invasive infections by Penicillin - Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. CID 1998; 26: 1346-54.
- 3.- BRADLEY J S, SCHELD W M. The challenge of Penicillin - Resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. CID 1997; 24 (Supl.): S 213-21.
- 4.- RAMOS J T, SAAVEDRA J, RUIZ-CONTRERAS

- J, BRAVO J, SANZ F, NORIEGA A. Invasive antibiotic - resistant *Streptococcus* in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 252-5.
- 5.- LYNCH J P, MARTINEZ F J. Community - acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 162-72.
- 6.- TANT Q, MASON E O, KAPLAN S L. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case- control study. *Pediatrics* 1993; 2: 761-7.
- 7.- TRUCCO O, PRADO V, INOSTROZA J et al. Prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina en niños que asisten a jardines infantiles en Santiago. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67: 195-9.
- 8.- BRADLEY J S, KAPLAN S L, KLUGMAN K P, LEGGIARDO R J. Consensus: management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1037-41.
- 9.- GARCIA J, CASTILLO L et al. *Streptococcus*. Procedimientos técnicos de Laboratorio Clínico. Instituto de Salud Pública 1994; Vol. 1: 83-96.
- 10.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS; 1993.
- 11.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS; 1994.
- 12.- PALAVECINO E, APPELBAUM P, JACOBS M. *Streptococcus pneumoniae* resistente a antibióticos: aspectos microbiológicos y clínicos. *Rev Chil Infect* 1997; 14: 7-27.
- 13.- O'RYAN M. El emergente *S. pneumoniae* multi-resistente. ¿Quién está ganando la batalla? *Rev Chil Infect* 1996; 13: 110-7.
- 14.- LEGGIADRO R J, BARRETT F F, CHESNEY P J, DAVIS Y, TENOVER F C. Invasive pneumococci with high level penicillin and cephalosporin resistance at a mid-south Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 320- 1.
- 15.- TANT Q, SCHUTZE G E, MASON E O, KAPLAN S L. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 918-23.
- 16.- FLOREZ C, SILVA G, MARTIN E. Cefotaxime failure in pneumococcal meningitis caused by a susceptible isolate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1013-5.

Correspondencia a:
Ana Chávez Polanco
Callao 3321 Depto. 301, Santiago, Chile
Fono/Fax : 56 (2) 521 1992