

Presentación de casos

Meningitis por Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina en un paciente con SIDA

Mónica Soto, Gloria Velásquez, Mariluz Hernández, Santiago Estrada, Edilma Jaramillo, Sigifredo Ospina, Angela Montoya

Presentamos un caso de meningitis por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (SpRP) *in vitro*, en un adulto con tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El SpRP es un problema creciente en Colombia y en el resto del mundo, por lo cual es necesaria la observación estrecha y la determinación permanente de la sensibilidad de esta bacteria a los antimicrobianos.

Introducción
Durante las últimas tres décadas se ha descrito en diversas partes del mundo la presencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina (SpRP) y a otros antimicrobianos (1). Colombia no es ajena a esta situación como lo demuestra el Protocolo Internacional de Serotipificación de *S. pneumoniae* que actualmente estudia cepas invasivas de menores de cinco años (2). Los resultados de este protocolo son un gran aporte al conocimiento de este fenómeno en nuestro país y una voz de alerta para implementar y continuar la vigilancia de la resistencia del *S. pneumoniae* en todos los hospitales (2).

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 25 años, homosexual, residente en la Fundación Eudes (Hatillo). Consultó al Programa Intersida de Medellín, por fiebre de tres días de evolución, malestar general, cefalea intensa, odinofagia y tos con expectoración verde. Se observó un paciente en regulares condiciones, con 40°C de temperatura, TA 100/60 y pul-

so de 100 por minuto; canadidos oral y un condiloma acuminado en la región anal. Se encontró orientado, con rigidez de nuca, sin papiledema ni otros signos de focalización. El resto del examen fue normal. Refería tuberculosis pulmonar e infección por VIH, diagnosticadas ocho meses antes; en el momento de la consulta se encontraba en el octavo mes de tratamiento acordado supervisado; portador del antígeno de superficie de la hepatitis B, con antecedentes de blenorragia, herpes y condilomatosis genital. Se describe el resultado de los exámenes:

Hemoleucograma y sedimentación: hemoglobina 14.4g/dl, hematócrito 43%, leucocitos 12.700/mm³, neutrófilos 78%, bandas 5%, linfocitos 15%, monocitos 2%; plaquetas 145.000/mm³; velocidad de sedimentación: 12mm. VDRL:

Mónica Soto*: Salubrista Ocupacional; Gloria Velásquez**: Microbióloga y Parasitóloga; Mariluz Hernández: Pediatra Infectóloga U. de Antioquia; Santiago Estrada*: Microbiólogo y Parasitólogo; Edilma Jaramillo*: Licenciada en Bacteriología y Laboratorio Clínico; Sigifredo Ospina*: Microbiólogo y Parasitólogo Epidemiólogo; Angela Montoya*: Médica General. Medellín. Antioquia.

* Programa Intersida. Laboratorio Departamental de Salud Pública. Medellín.

** Programa Intersida. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

no reactivo. Antígeno de superficie y anticuerpo anticentral (total) de hepatitis B, positivos. Citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR): color normal, 30 leucocitos y 905 eritrocitos/mm³; glucorraquia 57 mg/dL, proteínas 32,5 mg/dL. No se observaron microorganismos con la coloración de Gram, el estudio con tinta china fue negativo y el VDRL no reactivo. Cultivo: se obtuvo escaso crecimiento de *S. pneumoniae*, que de acuerdo con pruebas de difusión en disco fue sensible a la cefalotina, la eritromicina y la vancomicina; con sensibilidad intermedia al trimetoprim-sulfa y resistente a la oxacilina. El estudio confirmatorio por microdilución evidenció una concentración inhibitoria mínima de 0.25 µg/ml a la penicilina. El cultivo para hongos y micobacterias fue negativo. Baciloscopia de esputo: negativa. El paciente falleció seis horas después durante el traslado al hospital.

Discusión

De acuerdo con la información disponible a la fecha, este es el primer caso publicado, entre nosotros, de un adulto con SIDA y meningitis por SpRP. El individuo infectado por VIH tiene un riesgo 200 veces mayor de presentar bacteriemia por neumococo, cuando se compara con personas de su edad; esto se debe, probablemente, a defectos en la producción de anticuerpos. Se espera que en un año, uno de cada 25 pacientes con infección por VIH presenten neumonía por este germen (3). En el país, de acuerdo con informes preliminares del Protocolo

Internacional de Serotipificación de *S. pneumoniae*, la resistencia a la penicilina se presentó en 9.6% de las primeras 232 cepas estudiadas (2). Estas cifras son inferiores a las informadas en otros países (1, 4), pero no son despreciables y obligan a reflexionar sobre los tratamientos antibióticos empíricos, actualmente recomendados en nuestro medio, en especial los referentes al manejo de las meningitis agudas. Destacamos el estudio de Leal y col, que informa 16.7% de cepas resistentes a la penicilina entre 114 aislamientos de neumococos colonizantes de nasofaringe en niños con neumonía en Bogotá (5). En Colombia desconocemos estudios similares de cepas invasivas o colonizantes en adultos.

Los datos informados permiten afirmar que toda cepa de *S. pneumoniae* aislada de un sitio estéril, debe someterse a pruebas de sensibilidad a la penicilina. La conducta más aceptada es el tamizaje en agar con un disco de oxacilina de 1 µg; si los halos de inhibición tienen menos de 20 mm, debe presumirse que la cepa es resistente a penicilina y someterla a pruebas confirmatorias por microdilución o *E-test* (6); aquellas cepas con una concentración inhibitoria mínima (CIM) menor o igual a 0.06 µg/ml se consideran sensibles; las que tienen una CIM entre 0.1 y 1 µg/ml posee una resistencia intermedia y si la CIM es mayor o igual a 2 µg/ml tiene resistencia alta o completa. También están definidos los rangos de CIM para las cefalosporinas (6-7). El fenómeno de resistencia del neumococo se relaciona con algunos antecedentes como la administración previa de antimicro-

bianos (especialmente betalactámicos), la hospitalización reciente, la asistencia a jardines infantiles y a otros ambientes cerrados, donde el uso de antimicrobianos es común (1, 8). Estos factores frecuentemente se presentan en el individuo con infección por VIH. El paciente que referimos residía en un albergue para pacientes con SIDA; es probable que otros pacientes estuvieran colonizados por cepas resistentes.

Los serogrupos o serotipos de neumococo más frecuentemente relacionados con resistencia han sido el 6, 19, 23 y 14(1,9). La serotipificación de las cepas más comunes y de las cepas resistentes en los diferentes países permitirá definir si se requiere una o varias vacunas que ayuden a enfrentar el problema en las diversas latitudes.

El neumococo no produce betalactamasas; la resistencia a los betalactámicos se debe a la alteración de las proteínas fijadoras de betalactámicos o penicilinas (PBP), las cuales son diferentes en peso molecular y en afinidad a estos medicamentos (1). Este rasgo lo ha adquirido la bacteria gracias a su capacidad de transformación, hecho que lo ha llevado a adquirir nuevos genes por recombinación con genes de otras cepas resistentes (se postulan otros estreptococos *viridans* como *S. mitis*, *S. mitior*, *S. sanguis*). El neumococo posee 6 PBP y las cepas resistentes a la penicilina tienen alteradas, al menos, las PBP 1a, 2b y 2x; las resistentes a la oxacilina y sensibles a la penicilina, tienen alterada la PBP 2x y las resistentes a las cefalosporinas y sensibles a la penicilina, tienen alteradas las PBP 2x y la (10, 11).

Las cepas resistentes a la penicilina son más frecuentemente resistentes a otros antimicrobianos, y pueden ser tolerantes (12,13). No se ha probado que las cepas resistentes a la penicilina sean más virulentas, se cree que el pronóstico esté dado por el tratamiento inadecuado y las condiciones del hospedero.

Aunque la resistencia a la penicilina se describió desde 1967, todavía no existe la experiencia suficiente para definir el tratamiento más adecuado en todas las situaciones (4,7,14-16). Para el tratamiento adecuado de las entidades causadas por el SpRP deben tenerse en cuenta las características del hospedero (edad, embarazo, enfermedad de base, alergia, función hepatorenal, anormalidades metabólicas) y el sitio de la infección. Los betalactámicos son antibióticos tiempo dependientes, es decir, los tratamientos eficaces están en relación con el tiempo que permanezcan sus niveles en el tejido infectado por encima de la CIM al antibiótico (17). Los niveles que alcance el antibiótico en el sitio de la infección van a ser definitivos en el momento de la elección, condición que es particularmente crítica en las infecciones del sistema nervioso central, porque los niveles del antimicrobiano en el LCR deben ser 8 a 10 veces mayores que la concentración bactericida mínima. Este requisito no se puede cumplir con la penicilina cuando la cepa es resistente a ésta, pero sí con las cefalosporinas de tercera generación, si la cepa es sensible; es difícil de cumplir en las meningitis por cepas resistentes a ambos antibióticos. En la actualidad no hay un esquema totalmente pro-

bado para el tratamiento en esta última circunstancia; sólo hay 12 casos informados en el mundo y las recomendaciones se basan en estudios *in vitro*, estudios experimentales en animales y deducciones de observaciones clínicas (7,18).

El cloranfenicol no es una buena alternativa para el tratamiento de los pacientes con meningitis por SpRP; se ha demostrado que estas cepas con frecuencia son tolerantes al cloranfenicol, aunque aparezcan sensibles según la CIM (13). La vancomicina presenta niveles erráticos en el LCR, especialmente en los adultos; algunos recomiendan la aplicación intratecal (18-20). Algunos estudios en animales sugieren que la dexametasona influye negativamente en la efectividad de los tratamientos con vancomicina (21), pero un estudio reciente demostró que los niveles de este medicamento fueron mayores que los esperados en nueve niños con meningitis de diversas etiologías tratados con ceftriaxona y dexametasona, y a los cuales se les cuantificaron simultáneamente los niveles de vancomicina suministrada a dosis altas (18). La rifampicina es otro de los medicamentos promisorios en el tratamiento combinado de la meningitis por cepas resistentes. Utilizada como único medicamento induce resistencia rápidamente; debe conocerse la susceptibilidad regional a este antimicrobiano antes de recomendarse ampliamente (7, 22). Es posible que nuestro caso hubiera presentado esta resistencia, pero no fue documentada.

Debido a las múltiples variables que existen en un paciente

determinado, es prudente hacer una punción lumbar de control 24 a 36 horas después de iniciado el antibiótico y separada de la última dosis de antibiótico, para documentar esterilización del LCR.

Los esquemas antibióticos por vía parenteral más recomendados en la actualidad para el tratamiento de las meningitis por *S. pneumoniae* son variados; para cepas sensibles a la penicilina, penicilina o ampicilina; para *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y sensible a las cefalosporinas de tercera generación: cefalosporinas de tercera generación; para cepas resistentes a la penicilina y las cefalosporinas: cefalosporinas de tercera generación asociadas a vancomicina o rifampicina, o vancomicina más rifampicina.

Se investigan otras alternativas terapéuticas, como meropenem, clinafloxacin, cefpiroma, teicoplanina, fosfomicina, clindamicina o diversas combinaciones entre éstos o con los medicamentos más clásicos. Indudablemente, las recomendaciones anteriores influyen en los esquemas empíricos iniciales para las meningitis agudas. Las cefalosporinas de tercera generación son medicamentos ideales para esta entidad en nuestro medio pero por su costo no están al alcance de todos. De comprobarse que nuestras cepas resistentes son además tolerantes al cloranfenicol y que el porcentaje de resistencia a la penicilina es uniforme en las diversas ciudades y poblaciones rurales, deberían incluirse las cefalosporinas de tercera generación dentro de los esquemas empíricos iniciales en todos los pacientes con meningitis (acompañados de ampicilina en

los menores de tres meses y en el paciente inmunocomprometido, y si es paciente con SIDA debe cubrirse además contra *Cryptococcus neoformans* (23). El fenómeno del neumococo resistente y las coberturas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b, han llevado a la recomendación de nuevos esquemas empíricos para la meningitis: autoridades de Dallas recomiendan iniciar el tratamiento de las meningitis agudas en niños inmunocompetentes con vancomicina más cefalosporinas de tercera generación hasta documentar el microorganismo causante y su sensibilidad (7). Otros autores, como Sanford y col, recomiendan esquemas antibióticos agresivos (tetraconjugados con ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, vancomicina y rifampicina) en el paciente mayor de 18 años en áreas con una prevalencia mayor de 2% de resistencia de alto nivel (23). En Dallas la resistencia del neumococo a la penicilina es de 22% y a las cefalosporinas de tercera generación de 7% (7).

Conclusiones

Es evidente la necesidad de vigilar la susceptibilidad del neumococo a los antimicrobianos, en todas las edades y condiciones clínicas. Toda cepa aislada de sitios estériles debe someterse a estudios de resistencia. Se recomienda el uso racional de los antibióticos para prevenir la emergencia de neumococos resistentes. Debe incrementarse el empleo de la vacuna contra esta bacteria en las poblaciones de mayor riesgo como los infectados por el VIH y otras.

Summary

A case of *Streptococcus pneumoniae* meningitis with in vitro resistance to penicillin in a patient with tuberculosis and AIDS is reported. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin is a growing problem in Colombia. The presence of the same phenomenon elsewhere calls for permanent surveillance of sensitivities of this microorganism to different antibiotics.

Agradecimientos

A la sección de bacteriología de la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín por su colaboración en la determinación de la CIM.

Referencias

1. Klugman K. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; **3**: 171-1962.
2. Grupo de Trabajo del Protocolo Nacional de Serotipificación de *S. pneumoniae*. Santafé de Bogotá, Medellín, Cali. Serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* en Colombia. VII Congreso Panamericano de Infectología. Resúmenes Trabajos Científicos. Cartagena de Indias-Colombia, mayo 28-31 de 1995, 0-43. 442 pág. 133.
3. Musher D. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 1811-1826
4. Lister PD. Multiply-resistant pneumococcus: therapeutic problems in the management of serious infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; **1**: 18-25.
5. Leal A, Castillo O, Vela MC, Castañeda E. Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* colonizante de nasofaringe en niños con neumonía. VII Congreso Panamericano de Infectología. Resúmenes Trabajos Científicos. Cartagena de Indias-Colombia mayo 28-31 de 1995; C-9.63 pág. 24.
6. Doern G. Susceptibility test of fastidious bacteria. En: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover R, eds Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington: ASM Press; 1995; **114**: 1342-1349.
7. Paris M, Ramilo O, McCracken G. Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**: 2171-2175.
8. McCracken G. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 424-428.
9. Gray B, Converse G, Dillon H. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; **142**: 923-933.
10. Coffey T, Daniels M, McDougal L, et al. Genetic analysis of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with high-level resistance to expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**: 1306-1313.
11. Dowson C, Johnson A, Cercenado E, George R. Genetics of oxacillin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that are oxacillin resistant and penicillin susceptible. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38**: 49-53.
12. Liu J, Tomasz A. Penicillin tolerance in multiply drug-resistant natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1985; **152**: 365-372.
13. Friedland I, Klugman K. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992; **339**: 405-408.
14. Friedland I, McCracken G. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; **331**: 377-382.
15. Chandy J. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clinic Infect Dis* 1994; **18**: 188-193.
16. Leggiadro R. Penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. *Pediatric* 1994; **93**: 500-503.
17. Drusano G. Pharmacology of anti-infective agents. En: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 225-233
18. Klugman K, Friedland I, Bradley J. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**: 1988-1992.
19. Gump D. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1981; **10**: 122-125
20. Fdez-Viladrich P, Gudiol F, Linares J, et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; **35**: 2467-2472.
21. Paris M, Hickey S, Uscher M, et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; **38**: 1320-1324
22. Garcia-Arenzana JM, Montes M, Pérez-Trallero E. Are rifampin-resistant *Streptococcus pneumoniae* trains a consequence of the increase in cases of tuberculosis. *Clinic Infect Dis* 1994; **19**: 360
23. Sanford J, Gilbert D, Sande M. Sanford Guide. Guide to antimicrobial therapy. 1995 Dallas.