

Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los betalactámicos y manejo de la meningitis neumocócica

Javier Garau y Xavier Martínez-Lacasa

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona. España.

La meningitis neumocócica es el paradigma de la infección bacteriana grave del sistema nervioso central (SNC). Su mayor morbilidad comparada con la de otras etiologías y el aumento de su incidencia tras la generalización de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* del grupo C, la sitúan una vez más en el centro de nuestra atención. En Estados Unidos, el neumococo es actualmente la causa más frecuente de meningitis bacteriana más allá del período neonatal¹, y constituye en nuestro medio el segundo microorganismo causante de meningitis después del meningococo del grupo B².

A pesar del arsenal terapéutico antimicrobiano existente, la mortalidad y las secuelas neurológicas en los supervivientes tras un episodio de meningitis bacteriana siguen siendo considerables. Las meningitis causadas por *Streptococcus pneumoniae* dejan secuelas particularmente graves y hasta el 25% de los pacientes que sobreviven presentan secuelas permanentes³.

En estos últimos años, los estudios realizados en el modelo animal han arrojado nueva luz sobre la patogenia de las lesiones cerebrales, corticales y subcorticales, a nivel molecular. Se sabe que la necrosis de la corteza cerebral está mediada, al menos en parte, por isquemia y por la liberación de radicales de oxígeno y citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 2 y 6 (IL-2, IL-6) y otras quimiocinas (IL-8, MIP-1, MIP-2) como respuesta de las células del huésped a la infección bacteriana⁴. Es en este contexto donde se revela interesante el hecho de que los triptanos inhiban la liberación de neuropéptidos proinflamatorios de las fibras nerviosas perivasculares meníngeas. Así, en la meningitis neumocócica en la rata, zolmitriptan y naratriptan reducen el paso de polimorfonucleares al líquido cefalorraquídeo (LCR) y atenúan el aumento del flujo cerebral regional⁵. Ello resulta en una menor hipertensión intracraneal y en la disminución del contenido acuoso de la sustancia cerebral. En la meningitis murina, los triptanos mejoran significativamente la supervivencia⁵. Estos resultados sugieren que las fibras nerviosas de la meninge contribuyen

a la cascada inflamatoria en las fases precoces de la meningitis neumocócica. Así pues, el tratamiento coadyuvante con triptanos abre una nueva avenida en el tratamiento de la fase aguda de la meningitis.

Una serie de metaloproteinasas zinc dependientes (MMP) parecen tener un papel central en la génesis de la inflamación y lesión cerebral en la meningitis bacteriana⁶. En el niño, el nivel de MMP-9 es 10.000 veces superior en el curso de la meningitis bacteriana comparado con el detectado en el curso de una meningitis viral. Dos inhibidores de MMP derivados del ácido hidroxámico administrados como coadyuvantes junto con antimicrobianos en el tratamiento de la meningitis neumocócica, reducen las lesiones corticales de forma significativa^{6,7}, por lo que también pueden constituir una nueva aproximación en el tratamiento coadyuvante.

A nivel subcortical, la apoptosis neuronal en el hipocampo parece ser el sustrato anatómico del deterioro cognitivo e incapacidad de aprendizaje de muchos supervivientes⁸. Los mecanismos subyacentes a esta apoptosis no son bien conocidos, aunque recientemente se ha descrito la inducción de apoptosis neuronal por translocación del factor inductor de apoptosis (FIA) inducido por toxinas bacterianas de *S. pneumoniae*, específicamente neumolisina y H₂O₂⁹. De hecho, la infección por neumococo deficiente en la producción de neumolisina se asocia a una menor lesión hipocampal⁹. En este contexto, resulta de interés el hecho que en el modelo animal (conejo), en los tratados con rifampicina, el grado de apoptosis neuronal en la circunvolución dentada (hipocampo) es menor que en los tratados con ceftriaxona, lo que parece correlacionarse con la menor liberación de compuestos proinflamatorios por parte de la rifampicina en comparación con los betalactámicos en la meningitis neumocócica¹⁰.

Durante años se ha debatido el papel de la dexametasona en la atenuación de la respuesta inflamatoria, con la consiguiente disminución de la mortalidad y de las secuelas de la meningitis. Algunos estudios retrospectivos y diversos metaanálisis parecían indicar un beneficio global³, aunque sólo se había demostrado una reducción moderada en las secuelas neurológicas en los pacientes con meningitis por *H. influenzae*. Con la práctica desaparición de esta etiología tras la utilización generalizada de la vacuna conjugada, el problema se concentra en las meningitis causadas por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. Si bien el modelo experimental de meningitis neumocócica parecía demostrar un efecto beneficioso en la reducción del edema cerebral^{11,12}, no existían hasta el momento estudios comparativos aleatorizados en seres humanos, por lo que su utilización

Correspondencia: Dr. J. Garau.
Servicio de Medicina Interna.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Mútua de Terrassa.
Pza. Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: jgarau@retemail.es

Manuscrito recibido el 18-11-2002; aceptado el 18-11-2002.

ha sido a menudo cuestionada. La reciente publicación de un estudio multicéntrico a doble ciego encaminado a resolver esta cuestión ha supuesto un avance considerable en esta dirección¹³. Los autores demuestran de forma incuestionable la utilidad de la dexametasona en la reducción de la mortalidad cuando se utiliza como coadyuvante del tratamiento antibiótico de la meningitis, siendo sus efectos beneficiosos más notables precisamente en aquellos pacientes con meningitis neumocócica. Faltan, sin embargo, por resolver dos cuestiones relacionadas importantes: la primera, si el tratamiento esteroide puede agravar las lesiones de necrosis del hipocampo⁸, empeorando el trastorno cognitivo que, como secuela, sufren un número no despreciable de supervivientes y, en segundo lugar, si en aquellas áreas de alta prevalencia de resistencia a los betalactámicos, puesto que la dexametasona disminuye de manera significativa la penetración de vancomicina y de ceftriaxona en el LCR y retrasa su esterilización, su utilización puede aumentar el riesgo de fracaso terapéutico¹¹⁻¹⁴. Ambas son de difícil respuesta y hacen perentoria la necesidad de realizar estudios más definitivos para mostrar las limitaciones del uso precoz de dexametasona en estos pacientes.

Se han propuesto otros tratamientos coadyuvantes como el manitol, en un intento de reducir el edema cerebral al inicio del tratamiento antibiótico, y/o la administración concomitante de fenilhidantoína para reducir o prevenir los episodios convulsivos, con el objeto de disminuir las complicaciones de esta enfermedad. A pesar de la racionalidad de estas propuestas, del efecto beneficioso de la fenilhidantoína mostrado en el modelo animal¹⁵ y de la experiencia empírica acumulada, sigue siendo necesaria, a nuestro juicio, la realización de estudios comparativos que proporcionen el grado de evidencia suficiente para recomendar su utilización sistemática.

El incremento progresivo, cualitativo y cuantitativo, de la resistencia del neumococo a la penicilina y a otros antibióticos en todo el mundo ha complicado, si cabe todavía más, el manejo de esta infección. Paradójicamente, la meningitis neumocócica causada por cepas resistentes a la penicilina no parece comportar un peor pronóstico. De hecho, algunos estudios sugieren que estas cepas producen un menor grado de hiperproteorraquia y de hipogluorraquia, asistiendo en el curso del tratamiento a un descenso más rápido de la pleocitosis y a una menor incidencia de secuelas neurológicas tardías (sordera)¹⁶. En el adulto la mortalidad es similar, si no inferior, a la causada por cepas sensibles¹⁷, lo que parece ir de la mano con el hecho de que en el modelo animal (conejo) las cepas resistentes a la penicilina no parecen ser más virulentas que las sensibles¹⁸.

Hace dos décadas, la penicilina dejó de ser un tratamiento seguro para la meningitis neumocócica en áreas de alta prevalencia de resistencia a la misma, con independencia de su nivel de resistencia. Las nuevas cefalosporinas de tercera generación, cefotaxima y ceftriaxona, tomaron el relevo, mostrando su eficacia al esterilizar el LCR en menos de 48 h, en aquellos tratados con dosis adecuadas. Esta estrategia tan efectiva, lo fue en una fase en la que las cepas de neumococo resistentes a penicilina mostraban, como regla, concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de ceftriaxona/cefotaxima de 2 a 4 veces inferiores a las de penicilina. Con el paso del tiempo esta relación se ha ido

modificando, y se ha producido un aumento progresivo de la CIM de las cefalosporinas respecto a la penicilina, así como a un incremento paulatino de las cepas con alto nivel de resistencia (CIM > 2 µg/ml).

La respuesta terapéutica a dosis elevadas de cefotaxima (hasta 350 mg/kg/día) frente a cepas con una CIM menor o igual a 2 µg/ml de cefotaxima/ceftriaxona, ha sido buena, y ha posibilitado el retraso en la adopción de tratamientos adicionales empíricos o con nuevos fármacos¹⁹. Finalmente, la ocurrencia de aislados de *S. pneumoniae* con CIM superiores a 2 µg/ml (hasta de 16-32 µg/ml) ha venido a generalizar la utilización empírica de la asociación ceftriaxona (o cefotaxima) más vancomicina, tras la recomendación inicial de la American Academy of Pediatrics, en la mayoría de centros españoles, particularmente en pediatría. La excelente tolerancia y seguridad de la cefotaxima administrada en dosis elevadas¹⁹, además de las ventajas farmacodinámicas que comporta, contrasta con la potencial toxicidad de la ceftriaxona a dosis superiores a los 100 mg/kg/día, razón por la que seguimos favoreciendo la utilización de la primera, en particular en el tratamiento empírico inicial.

La publicación en este número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA de un estudio de Oteo et al²⁰, en el ámbito europeo de prevalencia de la resistencia antibiótica en *S. pneumoniae* con datos concretos de la situación en nuestro país en el año 2000, cobra especial relevancia al hilo de nuestro análisis. Además, la importante participación de los hospitales españoles que cubre aproximadamente el 25% de la población atendida y la calidad de la muestra, cepas invasivas, le dan una solvencia y solidez inhabituales. Entre los resultados reportados, destaca la baja incidencia de la resistencia global a cefotaxima (CIM > 2 µg/ml), el 0,9%. De acuerdo con estos datos, la administración empírica de cefotaxima a las altas dosis reseñadas, constituye todavía hoy un tratamiento eficaz y seguro, sobre todo en aquellas meningitis en las que la punción lumbar precoz, en un paciente no expuesto a tratamiento antibiótico, no muestra diplococos grampositivos en la tinción de Gram²¹, o en el adulto, teniendo presente que en el estudio de prevalencia ya citado no se aisló ninguna cepa invasiva con una CIM superior a 2 µg/ml en este segmento de la población. Sin embargo, el hallazgo de un 2,9% de los neumococos invasivos con una CIM de cefotaxima de 4 µg/ml en los niños menores de 5 años, proporciona un argumento más sólido a la práctica habitual en la mayoría de servicios de pediatría de nuestro país, de administrar de forma sistemática la asociación vancomicina más ceftriaxona o cefotaxima.

No se conoce el tratamiento óptimo de las meningitis neumocócicas causadas por cepas con CIM de ceftriaxona/cefotaxima superiores a 2 µg/ml. La asociación con vancomicina no siempre es sinérgica. La adición de rifampicina a esta asociación, con o sin retirada del betalactámico, es la recomendación más común²². En esta situación, y en el tratamiento dirigido, convendrá averiguar las CIM a los otros betalactámicos de interés: cefepima y meropenem, puesto que ocasionalmente una CIM suficientemente baja, aconseja su sustitución por uno de ellos^{23,24}.

Resumiendo, parece claro que el tratamiento óptimo de la meningitis neumocócica debe incluir la administración precoz de dexametasona (15-20 min) previa a la primera

dosis del antibiótico. En el caso de cepas de neumococo con CIM igual o menores de 2 µg/ml de cefotaxima/ceftriaxona, la asociación de cefotaxima a dosis de 350 mg/kg/día y dexametasona creemos que es segura y eficaz para tratar la meningitis. En el caso de cepas de neumococo con CIM superiores a 2 µg/ml, extrapolando del modelo de meningitis experimental, la combinación de vancomicina y rifampicina asociada a la dexametasona muestra una actividad bactericida aceptable sin afectar a la concentración de ambos antibióticos¹². Por ello, parece lógico recomendar esta combinación antibiótica (con o sin betalactámico) junto con la utilización de dexametasona.

No parece, sin embargo, que el futuro esté en manos de los betalactámicos. El incremento progresivo de las CIM hará inviable la utilización de éstos a medio plazo, siendo cada vez más clara la necesidad de nuevos antimicrobianos para esta indicación. La reciente descripción de cepas tolerantes a vancomicina²⁵, aunque no bien documentada, de confirmarse su importancia, hace más perentoria si cabe esta necesidad. Las nuevas quinolonas han disfrutado desde este punto de vista de una muy buena reputación. Los estudios iniciales de eficacia de clinafloxacin en el modelo animal y la eficacia comunicada con trovafloxacin en la meningitis en seres humanos confirman estas expectativas^{26,27}. Su toxicidad ha impedido que se generalice su utilización; otras nuevas moléculas de la misma clase, gatifloxacin, gemifloxacin y garenoxacin (BMS-284756), son igualmente prometedoras. Se han estudiado en el modelo animal (conejo), demostrando una excelente actividad bactericida y una eficacia comparable a la asociación ceftriaxona más vancomicina²⁸⁻³⁰. La escalada progresiva de las CIM de las fluoroquinolonas frente a *S. pneumoniae*, y el mecanismo básico de resistencia subyacente, con adquisición secuencial de mutaciones en topoisomerasa IV y girasa A tras la exposición continuada a estos antimicrobianos, no presagian precisamente una larga vida a estos compuestos, por lo que no es de extrañar el interés que suscitan otras nuevas moléculas no relacionadas. Así, el linezolid entre otros, está siendo activamente investigado en el modelo experimental de meningitis neumocócica³¹.

La reflexión obligada tras esta recapitulación –la pérdida progresiva de actividad de la mayoría de antimicrobianos frente a neumococo en estas últimas décadas–, nos hace recordar necesariamente la importancia capital de la prevención de la enfermedad invasiva. La eficacia demostrada de la nueva vacuna conjugada heptavalente es, sin duda, la mejor apuesta en la lucha contra la meningitis neumocócica³².

Bibliografía

- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-8.
- Soult Rubio JA, Rangel Pineda C, Muñoz Sáez M, Parrilla Parrilla JS, Díaz Fernández F, López Castilla JD, et al. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001; 55:315-20.
- Kaul A, Chandwani S. Dexamethasone in bacterial meningitis: To use or not to use? *Indian J Pediatr* 1996;63:583-9.
- Tauber MG, Moser B. Cytokines and chemoines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications. *Clin Infect Dis* 1999;28:1-11.
- Hoffmann O, Keilwerth N, Bille MB, Reuter U, Angstwurm K, Schumann RR, et al. Triptans reduce the inflammatory response in bacterial meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:988-96.
- Leib SL, Leppert D, Clements J, Tauber M. Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis. *Infect Immun* 2000;68:615-20.
- Leib SL, Clements JM, Lindberg RL, Heimgartner C, Loeffler JM, Pfister LA, et al. Inhibition of matrix proteases and tumour necrosis factor alpha converting enzyme as adjuvant therapy in pneumococcal meningitis. *Brain* 2001;124:1734-42.
- Meli DN, Christen S, Leib SL, Tauber MG. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:253-7.
- Braun JS, Sublett JE, Freyer D, Mitchell TJ, Cleveland JL, Tuomanen EI, et al. Pneumococcal pneumolysin and H₂O₂ mediate brain cell apoptosis during meningitis. *J Clin Invest* 2002;109:19-27.
- Bottcher T, Gerber J, Wellmer A, Smirnov AV, Fakhriani F, Mix E, et al. Rifampin reduces production of reactive oxygen species of cerebrospinal fluid phagocytes and hippocampal neuronal apoptosis in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *J Infect Dis* 2000;181:2095-8.
- Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, Linares J, et al. Evaluation of combined ceftriaxone and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:315-20.
- Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF, et al. Experimental study on the efficacy of vancomycin, rifampin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:507-13.
- De Gans J, Van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-56.
- Paris MM, Hickey SM, Usher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1320-4.
- Martos A, Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Viladrich PF, Gudíol F. Protective effect of dexamethasone and phenytoin in the treatment of experimental pneumococcal meningitis. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1995;13:146-50.
- Buckingham SC, McCullers JA, Lujan-Zilbermann J, Knapp KM, Orman KL, English BK. Pneumococcal meningitis in children: Relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:837-43.
- Aubertin M, Porcher R, Bruneel F, Scavic A, Trouillet JL, Bedos JP, et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:713-7.
- Fernández A, Cabellos C, Tubau F, Linares J, Viladrich PF, Gudíol F. Relationship between penicillin and cephalosporin resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains and its inflammatory activity in the experimental model of meningitis. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2001;190:135-8.
- Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Linares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:218-20.
- Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez-Nieto JA, Baquero F, y miembros españoles del Grupo del EARSS. Resistencia a antibióticos en *Streptococcus pneumoniae* aislados de LCR y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a antibióticos (2000). *Enf Infect Microbiol Clin* 2002;20:12-9.
- McMaster P, McIntyre P, Gilmour R, Gilbert L, Kakakios A, Mellis S. The emergence of resistant pneumococcal meningitis –implications for empiric therapy. *Arch Dis Child* 2002;87:207-10.
- Kaplan SL. Management of pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:589-91.
- Sáez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:356-61.
- Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodríguez WJ, McCracken GH Jr, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:581-90.
- McCullers JA, English BK, Novak R. Isolation and characterization of vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* from the cerebrospinal fluid of a patient who developed meningitis. *J Infect Dis* 2000;181:369-73.
- Friedland IR, Paris M, Ehrett S, Hickey S, Olsen K, McCracken GH. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1630-6.

27. Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, Vargas SL, Klugman KP, Hussey GD, et al. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: A comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:14-22.
28. McCracken GH Jr. Pharmacodynamics of gatifloxacin in experimental models of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;31:45-50.
29. Cottagnoud P, Acosta F, Cottagnoud M, Tauber MG. Gemifloxacin is efficacious against penicillin-resistant and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1607-9.
30. Cottagnoud P, Acosta F, Cottagnoud M, Pfister M, Tauber MG. Efficacies of BMS 284756 against penicillin-sensitive, penicillin-resistant, and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:184-7.
31. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Taub MG. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:981-5.
32. Pai VB, Heyneman CA, Erramouspe J. Conjugated heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Pharmacother* 2002;36:1403-13.