

Curso sepsis grave: capítulo 8

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva
Artículo nº C8. Vol 4 nº 9, septiembre 2004.

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiete](#)]

Autores: Miguel Ángel Alcalá Llorente y César Pérez Calvo



Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *Streptococcus pneumoniae* multirresistente

[[HTML imprimible](#)] [[Evaluación](#)]

[[Curso en Internet de sepsis grave](#)]

1. Introducción

Hasta la publicación en 1978 del primer caso de *Streptococcus pneumoniae* (SP) resistente a antibióticos beta-lactámicos (BL) y otros grupos de antibacterianos en Sudáfrica [1], las infecciones por dicho germen no habían despertado gran interés desde el punto de vista terapéutico, dada la gran susceptibilidad a dicho grupo, y en particular a la penicilina, del patógeno en cuestión.

Desde entonces, y principalmente debido al efecto aditivo de las mutaciones, la diseminación de los clones resistentes a la penicilina y la selección resultante de la presión antibiótica, hemos asistido al incremento mundial de la prevalencia de la infección por SP resistente a penicilina, siendo más frecuente en unos lugares que en otros.

En este contexto, los sistemas de vigilancia epidemiológica representan la principal herramienta de trabajo, tanto para la detección del problema, como para su control en cada área geográfica. En este sentido, es importante destacar la diferente metodología utilizada para la obtención de resultados por cada sistema, pudiendo diferenciar dos filosofías: utilizar los datos obtenidos en cada laboratorio, con su propia metodología, o recoger las muestras y estudiar la sensibilidad en un laboratorio centralizado. Parece lógico que este sistema sea más exacto por la unificación del método y la interpretación de los resultados. Sin embargo, es difícil de mantener en el tiempo por razones logísticas [2].

Así mismo, los criterios que categorizan a una cepa como sensible o resistente pueden variar, dadas las diferencias en los puntos de corte que establecen las distintas sociedades microbiológicas, unos con base en la presencia de mecanismos de resistencia en el germen, y otros puramente de eficacia clínica. Para minimizar estos problemas es necesario que las redes de vigilancia de resistencia a antibióticos manejen datos cuantitativos (concentración mínima inhibitoria - CMI -) que puedan ser comparados entre sí.

Dirigido a unificar los antibióticos mínimos que deben de figurar testados en el antibiograma de un aislamiento de SP por el laboratorio local enrolado en un sistema de vigilancia, el "Drug-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* Therapeutic Working Group" (DRSPTWG) define: penicilina, cefotaxima (o ceftriaxona), eritromicina, doxiciclina (o tetraciclina), clindamicina y una fluorquinolona. Recomienda otros dos agentes, vancomicina y cotrimoxazol, como deseables dependiendo de los recursos de dicho laboratorio [3].

A modo de referencia, los estándares para definir la susceptibilidad o resistencia del SP a los antimicrobianos, según el National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS) [4], establece tres niveles: sensible, intermedio y resistente, que pueden resumirse en la tabla 1.

Es de reseñar la sugerencia del DRSPTWG [3] para los aislamientos de SP en caso de neumonías, que colocaría los puntos de corte en < 1 , 2 y 4 microgr/mL para sensible, intermedio y resistente respectivamente.

Tabla 1.- Categorización de la sensibilidad del SP a antibióticos (NCCLS).

ANTIBIOTICO	CMI (microgr/mL)		
	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Penicilina	$\leq 0,06$	0,1-1	≥ 2
Amoxicilina	≤ 2	4	≥ 8
Eritromicina	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Cefuroxima	≤ 1	2	≥ 4
Cefotaxima, Ceftriaxona	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Cefepima	$\leq 0,06$	0,12-2	≥ 2
Imipenem	$\leq 0,12$	0,25-0,50	≥ 1
Meropenem	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Ciprofloxacino	≤ 1	2	≥ 4
Levofloxacino	≤ 2	4	≥ 8
Rifampicina			≥ 4
Clindamicina			≥ 1
Tetraciclina			≥ 8
Trimetoprim-Sulfametoxazol			≥ 4 y ≥ 76
Cloranfenicol			≥ 8

Los mecanismos de resistencia más extendidos, referidos a las diferentes familias de antibióticos en el caso del SP, los podemos resumir en [5]:

1. Resistencia a betalactámicos: alteración de las proteínas de unión a la penicilina (PBP), con baja afinidad por el fármaco.
2. Resistencia a macrólidos: modificación de la metilasa ribosómica (gen ermAM) y expulsión activa (gen mefE).
3. Resistencia a fluorquinolonas: mutación de la topoisomerasa IV. La mutación en parC confiere resistencia de bajo nivel, y una segunda mutación en parC, o la mutación simultánea de parC y gyrA, confieren resistencia de alto grado.

Sin detrimento de lo expuesto anteriormente, el concepto de susceptibilidad y resistencia a un antibacteriano, se puede ver largamente modificado, como veremos a continuación, por el órgano afectado por la infección, la dosis de antibiótico utilizada y la ruta de administración del fármaco [6].

Así mismo, es importante destacar la mayor proporción de cepas resistentes a macrólidos y cefalosporinas de tercera generación entre las cepas que presentan resistencia intermedia o alta a la penicilina [7].

2. Epidemiología

La perspectiva de la infección invasora por SP desde el punto de vista del intensivista, viene condicionada por la infección adquirida en la comunidad, dada la baja incidencia global de las infecciones nosocomiales propias de intensivos causadas por dicho patógeno.

2.1 Infección nosocomial

El sistema de vigilancia de infección nosocomial en UCI, ENVIN-UCI, es un estudio de incidencia

desarrollado por intensivistas españoles desde el año 1994 (Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC - GTEI/SEMICYUC -), y ampliamente extendido en nuestros Servicios (han participado desde su creación, de forma continua o esporádica, más de 300 Servicios de Medicina Intensiva). Hasta el informe global del año 2001 ha monitorizado 32.801 pacientes, para neumonía asociada a ventilador (NAV), infección urinaria referida a Foley, bacteriemia primaria y relacionada con catéter. Excepto en el caso de la NAV, la presencia del SP fue nula.

Durante los años 1998-2001, se aislaron 1.657 microorganismos responsables de NAV, estando implicado el SP en 71 ocasiones (4,28%). En 62 de ellas (7,05%) la NAV ocurrió en los 7 primeros días de ventilación mecánica y en 9 ocasiones (1,16%) la NAV ocurrió a partir del séptimo día. El informe no contempla marcadores de resistencia a antibióticos del SP [8], por lo que no podemos extraer conclusiones en este sentido.

2.2 Infección adquirida en la comunidad

Para conocer la frecuencia global de aparición de SP resistente a la penicilina en nuestro entorno en la actualidad, nos referiremos a diferentes estudios nacionales y regionales que han documentado un rápido incremento hasta 1989 (6% en 1979 frente a 44% en 1989) [9], para estabilizarse a lo largo de la década de los 90 (los mismos autores la cifran en el 42%) [10], si bien documentan un incremento de cepas resistentes a eritromicina.

En otro estudio de un hospital universitario durante los años 1997-1999, donde el 88% de las infecciones por SP fueron adquiridas en la comunidad, el 43% de las cepas fueron resistentes a penicilina y el 20% a la cefotaxima [11].

En cuanto a la situación en nuestro país durante los últimos 5 años, los estudios establecen figuras algo menos elevadas; así, Betriu y col. refieren en su estudio de prevalencia (dos cortes de 1 semana de duración) [12] el 28,6% de SP resistentes a la penicilina, oscilando entre el 25-50% para las diferentes Comunidades participantes.

Recientemente han sido publicadas por la European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) [13] los datos pertenecientes a España para infecciones invasoras por SP (infecciones sanguíneas y de líquido cefalorraquídeo - LCR -) durante el año 2000. La muestra proviene de 33 hospitales, que representan aproximadamente el 25% de la población española, y objetiva 622 pacientes con aislamientos de SP en las localizaciones reseñadas, constatando que el 33% mostraban sensibilidad disminuida para la penicilina (22% intermedia y 11% alta), el 11% resistentes a la cefotaxima y el 21% resistentes a la eritromicina.

Entre los factores de riesgo epidemiológicos que se asocian a la presencia de infección por SP resistente a penicilina, destacan la edad inferior a 15 años, localización respiratoria o de oído medio de la infección, paciente seropositivo para el VIH, la administración previa (6 meses) de betalactámicos y la adquisición nosocomial de la infección [14].

3. Infecciones por *S. pneumoniae* de interés en Cuidados Intensivos

De las infecciones con origen en la comunidad de interés para el intensivista, cuyo responsable sea el SP, destacan la neumonía, la meningitis y las bacteriemias derivadas de dichos procesos.

3.1 Neumonía comunitaria grave (NCG) por *S. pneumoniae*

Los diferentes estudios epidemiológicos que ofrece la literatura, establecen en torno al 45% los casos de NCG sin filiar microbiológicamente, y aproximadamente el 25% de los filiados son producidos por SP [15, 16].

Dada la necesidad de utilizar antibioterapia empírica hasta disponer de la información microbiológica necesaria para dirigir el tratamiento, y la asociación entre la adecuación de la misma y el pronóstico [17], cabría pensar que la presencia de SP resistente a penicilina incrementaría la mortalidad. Sin embargo, esto no ocurre así, como demuestran Pallarés y col. [18],

Georges y col. [19] y Moroney y col. [20] en sus estudios.

El estudio de Pallarés [18] objetiva la ausencia de incremento de la mortalidad por la presencia de SP resistente a penicilina y SP resistente a cefalosporinas de tercera generación, en neumonías comunitarias debidas a SP, en una serie de 10 años (504 pacientes), una vez corregidos los factores de gravedad.

En el estudio de Georges (neumonías comunitarias causadas por SP) [19], estudian por separado la adecuación de la antibioterapia, que sí se asocia a mortalidad ($p = 0,01$) y la presencia de resistencia a la penicilina, que no lo hace ($p = 0,44$). También demuestran la asociación con mal pronóstico de la presencia de disfunciones orgánicas referidas a sepsis, leucopenia, complicaciones propias de UCI y edad superior a 65 años. A conclusiones similares llega también Moroney en su estudio [20], si bien aporta una serie retrospectiva.

En otro estudio realizado en Barcelona [21], tampoco se asocia a mortalidad la presencia de neumonía debida a SP resistente a penicilina, pero se identifica con peor pronóstico la presencia en este grupo de bacteriemia. En el mismo sentido, aunque con menor calidad de evidencia por referirse a datos retrospectivos, el estudio realizado por Metlay [22], que tampoco encuentra diferencias en cuanto a mortalidad por el aislamiento de SP resistente a penicilina (aunque sí en cuanto a incremento en complicaciones supurativas), aporta la asociación de mortalidad con el subgrupo en el que se detecta bacteriemia por SP resistente a penicilina.

El incremento de las cepas de SP resistente a penicilina durante los últimos años, y el hecho de no haber aumentado el número de fracasos terapéuticos en los estudios clínicos, hacen pensar que el éxito terapéutico reside más en la consecución de una penetración tisular y acumulación de antibiótico en el tejido pulmonar, que en la consecución de ciertos niveles séricos del fármaco.

Esto es lo que ocurre habitualmente cuando utilizamos betalactámicos, macrólidos y fluorquinolonas, en el caso de la neumonía neumocócica, pues se acumulan en el tejido pulmonar varias veces por encima de su concentración sérica (hasta 10 veces), haciendo susceptibles a gérmenes que están por encima del valor de resistencia establecido por la NCCLS [23]. Sin embargo, cuando la neumonía no se limita al parénquima pulmonar y se produce bacteriemia, sí parece lógico que aumente la mortalidad cuando se produce la inadecuación de la antibioterapia, como objetivan los estudios previamente referidos.

Si el objetivo de la terapia es mantener durante al menos el 50% del intervalo entre dosis una CMI superior a la del SP aislado, con dosis de 8-15 millones UI/día de penicilina, dividida en 4-6 administraciones, podemos considerar sensibles a SP con CMI < 4 ugr/mL, en el caso de neumonías del adulto no bacteriémicas, ni con extensión meníngea [24].

Por otro lado, los macrólidos no son buena alternativa al tratamiento con betalactámicos en neumonías por SP resistentes a penicilina, dado que aproximadamente el 60% de estos organismos son resistentes también a este grupo de fármacos [25], si bien este punto no está absolutamente aclarado.

A la vista de los datos publicados hasta la actualidad, la alternativa más razonable para este grupo de pacientes afectos de infección pulmonar por SP con alta resistencia a penicilina y macrólidos es el uso de una nueva fluorquinolona, del tipo del levofloxacino [26, 27]. Recordemos que la rifampicina no debe ser utilizada como monoterapia, dada la rápida emergencia de resistencias [28].

La antibioterapia empírica en pacientes afectos de neumonía de gravedad moderada (ingresados en hospital y fuera de Intensivos), debe ser combinada, incluyendo una cefalosporina de segunda (cefuroxima) o tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona), y un macrólido (eritromicina o claritromicina), recomendando reservar la fluorquinolona (levofloxacino en nuestro medio) para los casos comprobados de aislamientos de SP con alta resistencia a penicilina (CMI > 4 ug/mL) [3].

En cuanto a la antibioterapia empírica de pacientes afectos de NCG (críticos ingresados en Intensivos), debe de ser combinada, incluyendo una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona), combinada con un macrólido (eritromicina o claritromicina) o una fluorquinolona (levofloxacino) [3]. La combinación de una cefalosporina de tercera generación y

una fluorquinolona parece lo más adecuado en casos de bacteriemia y/o extensión de la infección neumocócica a otros órganos, como quedó explicado anteriormente.

La vancomicina en el entorno del paciente crítico afecto de NCG no ha sido todavía bien documentada, pero caso de incluirla en el régimen empírico, ha de ser retirada lo antes posible dada la aparición de posibles resistencias, habiéndose ya documentado SP con tolerancia a vancomicina [29].

Así mismo, ya se han descrito casos de SP con susceptibilidad reducida a fluorquinolonas en Canadá [30]. Por los motivos expuestos, considerar la emergencia de resistencias a la hora de seleccionar la antibioterapia, tanto empírica como dirigida, parece rentable desde el punto de vista clínico.

En último término, y al hilo de lo expuesto anteriormente, los casos que ocurren en pacientes alérgicos a betalactámicos serían candidatos para recibir una fluorquinolona en monoterapia, combinada o no a vancomicina, o rifampicina.

3.2 Meningitis neumocócica

Para esta localización de la infección por SP, es para cuando las CMI estandarizadas como sensibles, intermedias y altas definidas por el NCCLS, referidas en este texto previamente, alcanzan toda su importancia.

En cuanto a la incidencia, es en la actualidad, una vez generalizada la vacunación conjugada frente a *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* del grupo C, la más frecuente en niños (excepto el periodo neonatal) y adultos, junto con la producida por la *Neisseria meningitidis* del grupo B, y a distancia por *Listeria monocytogenes* [31].

Centrando el problema en nuestro país, las figuras más recientes publicadas de aislamientos de SP y su resistencia a antibióticos pertenecen al estudio de Oteo y col. [13] para la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos, y se refieren al año 2000. Incluye 622 aislamientos (LCR - 5,5%- y sangre -94,5%-); el 33,1% presentaron sensibilidad disminuida para la penicilina (22,2% intermedia y 10,9% alta). Fueron no sensibles a cefotaxima el 11%, el 21,1% resistentes a la eritromicina y el 2,4% resistentes a ciprofloxacino.

Si comparamos estas cifras con las del estudio de Navarro y col. [32], que publica los datos de la Comunidad de Aragón durante los años 1995-1996 en 301 aislamientos clínicos, refiriendo un 61,8% de cepas con sensibilidad disminuida para la penicilina (20,6% de alta resistencia), siendo resistentes a eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol, ciprofloxacino, cefotaxima y cefepime del 30,9%, 30,2%, 40,9%, 66,4%, 13,3%, 13,8% y 14,9% respectivamente, el problema de la resistencia antibiótica del SP parece estabilizado y con tendencia al decremento.

Es de reseñar que la mayoría de las cepas que mostraban resistencia a eritromicina, ciprofloxacino y cefotaxima, estaban en el grupo de la sensibilidad disminuida para la penicilina en los dos estudios analizados.

Globalmente, la etiología neumocócica de la meningitis es la que causa mayor mortalidad, pues la debida a *Listeria* es más grave, pero mucho menos frecuente. Desde el punto de vista clínico-epidemiológico, también hay que hacer referencia a que muchas veces es producida por una infección en la vecindad, como es el caso de la otitis media, localización en la que es más frecuente el aislamiento de SP resistente a la penicilina [33].

En lo referente a las secuelas, la situación no es menos preocupante, pues se presentan hasta en el 25% de los casos, siendo las alteraciones cognitivas y la incapacidad para el aprendizaje las más frecuentes y discapacitadoras; se consideran secundarias a la apoptosis neuronal a nivel del hipocampo, de la que parece responsable la traslocación del Factor Inductor de Apoptosis Neuronal (FIA) inducida por las toxinas bacterianas del SP, y en particular, la neumolisina y el H₂O₂ [34, 35].

Si tenemos en cuenta que en estudios experimentales en conejos, se ha determinado que se han de alcanzar concentraciones de antibiótico en el LCR 8-10 veces superiores a la CMI del germen responsable para tener respuestas clínicas satisfactorias [36], y que las concentraciones máximas alcanzables de penicilina en LCR son de 1 microgr/mL, es predecible una mala respuesta cuando la cepa de SP muestra algún grado de sensibilidad disminuida para este antimicrobiano. Siguiendo el mismo razonamiento teórico, cefotaxima y ceftriaxona pueden alcanzar concentraciones en LCR entre 3-15 microgr/mL, y además muestran CMI 2-4 veces menores que para penicilina, por lo que constituyen la base del tratamiento empírico, hasta conocer el perfil de resistencia del germen en el caso particular [37], siendo las dosis utilizadas de cefotaxima 300-400 mg/kg/día (máximo 24 gr/día) y las de ceftriaxona 70 mg/kg/día (máximo 4 gr/día).

Se desprende de lo antedicho que niveles de resistencia altos para estos antibióticos han conducido a fracasos terapéuticos, por lo que en zonas con alta prevalencia de resistencia a beta-lactámicos, se asocia vancomicina al tratamiento empírico [14, 38-40], a dosis de 30 mg/kg/día.

Esta asociación parece haber demostrado sinergia en el modelo animal, por lo que es ampliamente recomendada tanto para el tratamiento empírico, como para el dirigido frente a una cepa que presente cualquier grado de resistencia a la cefotaxima, pero no debe darnos una seguridad absoluta, tanto porque esta sinergia no está comprobada en el humano cuanto por el uso hoy en día generalizado de la terapia adyuvante con dexametasona, que puede hacer disminuir la concentración de ambos antibióticos en el LCR [41-44].

Además, y como ya hemos referido anteriormente, la reciente descripción aunque no bien documentada, de cepas de SP tolerantes a la vancomicina, acentúan el problema y obligan a plantearnos otras alternativas [29, 45]. Como medida de seguridad, debemos seguir recomendando la punción lumbar de control a las 24-48 horas de iniciar el tratamiento en todos los pacientes.

Otra pauta antibiótica que tiene bastante aceptación entre los casos de meningitis por SP resistente a cefotaxima, si bien todavía no tiene refrendo documentado en ensayos clínicos controlados que aporten un nivel elevado de calidad de la evidencia, es la asociación de cefotaxima/ceftriaxona y rifampicina, pues el nivel de resistencia del SP para este último es muy escaso, y las CMI habituales son menores de 0,12 mcg/mL, alcanzándose concentraciones en el LCR en torno a 1 mcg/mL con dosis de 600 mg/día.

Sin embargo, es de sobra conocida su capacidad de inducir resistencias cuando se utiliza en monoterapia, por lo que su uso debe ser combinado con otro antibiótico, excepto cuando se administra para la profilaxis de la enfermedad meningocócica (durante dos días). En el caso de asociación con cefalosporinas, se ha documentado en un estudio realizado en niños afectados de meningitis por SP resistente a cefalosporinas un aumento significativo de la acción bactericida de la ceftriaxona [46].

Ante la alta prevalencia en nuestro medio de resistencia al cloranfenicol por parte del SP, ya no se considera como tratamiento electivo en pacientes alérgicos a betalactámicos; en estos casos, la asociación de vancomicina y rifampicina muestra un buen perfil de seguridad, y cabe también como aproximación al tratamiento antimicrobiano en casos de SP con resistencia elevada a cefalosporinas. Esta asociación se ha testado experimentalmente en el modelo de meningitis del conejo, junto con la administración de dexametasona, comprobando la ausencia de sinergia, pero consiguiendo una erradicación bacteriológica de las meninges en 48 horas, mostrando la misma eficacia que cada uno de ellos por separado. La combinación de ambos permite el uso de rifampicina sin riesgo de aparición de resistencias y mantiene concentraciones de vancomicina en LCR más elevadas cuando se administra conjuntamente dexametasona, que si se trata con vancomicina en monoterapia [47, 48].

La situación actual de conocimientos, nos lleva a pensar que probablemente el futuro no está en los betalactámicos, siendo una buena alternativa teórica las fluorquinolonas, pues presentan una buena penetración en LCR y una excelente actividad frente a SP. Así, han sido testadas tanto experimentalmente como en la clínica, siendo referidos unos resultados prometedores, observándose un aumento de la actividad bactericida de la combinación cefotaxima/ceftriaxona y levofloxacino [49-51].

El gran problema surge de la emergencia de resistencias a este grupo terapéutico durante los últimos años [52-54], con el consiguiente incremento de las CMI que hará inviable su utilización para esta patología, por lo que no han sido testados hasta la actualidad en ensayos clínicos para esta patología, quedando como opción puntual en casos de multirresistencias, si bien se ha de tener en cuenta que la aparición de una susceptibilidad disminuida para penicilina en el SP, suele condicionar otras resistencias a antimicrobianos, como es el caso de las fluorquinolonas.

Otro antimicrobiano útil en casos aislados, pero no controlado mediante ensayos clínicos para la indicación de meningitis producida por SP resistente a cefalosporinas e incluso quinolonas, es cefepime, que ha sido testado en el modelo experimental de meningitis del conejo, mostrando una elevada concentración en LCR (5,3-10 mcg/mL para una dosis de 100 mg/kg) que permite el tratamiento de bacterias con CMI de hasta 4 mcg/mL [55, 56].

El grupo de carbapenemas también puede ofrecer una alternativa válida en casos de SP resistentes a cefalosporinas; entre ellos, el perfil farmacológico más favorable lo presenta el meropenem, dado que no produce crisis convulsivas, como es el caso del imipenem.

El meropenem ha sido probado experimentalmente en el modelo de meningitis del conejo, obteniendo unas concentraciones en LCR bactericidas para SP con resistencia alta a penicilina (> 4 mcg/mL), habiendo sido ensayado en monoterapia y combinado con vancomicina, rifampicina y ceftriaxona, sin documentarse sinergia con ninguno de ellos, excepto en el caso de asociarse a levofloxacino [57-60].

Por último, haremos referencia a la reciente alternativa que supone el linezolid, perteneciente al grupo de las oxazolidinonas, que presenta una CMI entre 0,4-4 mcg/mL para el SP con sensibilidad disminuida a penicilina. Su farmacocinética permite el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE), alcanzando unas concentraciones en el LCR entre 1,6-7 mcg/mL con dosis de 40 mg/kg/día, persistiendo hasta 6 días de tratamiento, o sea, una vez la BHE ha sido restablecida en parte, o por completo. Estas razones le hacen valorable en casos de infección meníngea por SP resistente a penicilina, así como por otros gérmenes gram-positivos multirresistentes. Sin embargo, es de reseñar la menor efectividad de linezolid frente a SP sensible a penicilina comparado con cefotaxima/ceftriaxona, así como su escasa capacidad bactericida marginal, que, junto con un retardo de 4 horas en su acción antibacteriana a nivel meníngeo, hacen que su papel en la infección meníngea por *Streptococcus pneumoniae*, tanto sensible como con sensibilidad disminuida para la penicilina, sea realmente incierto [61, 62].

4. Bibliografía

1. Jacobs MR, Koormhof HJ, Robins-Browne RM, et al. Emergency of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299: 735-740.
2. Oteo J, Campos J. Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 123-125.
3. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of Community-Acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: approved standards. 5th ed. Wayne, Pa: National Committee for Clinical and Laboratory Standards, 2000: 14. Publication M100-S10.
5. Ruiz J, Simarro E, Gomez J. Resistencias y tratamiento de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 191-195.
6. Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of

- Streptococcus pneumoniae* to betalactam antibiotics. Arch Intern Med 2001; 161: 2538-2544.
7. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial Resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Patients with Respiratory Tract Infections in Spain: Results of a 1-Year (1996–1997) Multicenter Surveillance Study. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
 8. Alvarez-Lerma F. Neumonía relacionada con la ventilación mecánica. En: Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC (GTEI-SEMICYUC). Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Madrid. Jarpyo Ed. 2002; pp: 53-72.
 9. Fenoll A, Martín-Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, and Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979–1989. Rev Infect Dis 1991; 3:56–60.
 10. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antibiotic Resistance in Spain: Update (1990 to 1996). J Clin Microbiol 1998; 36: 3447-3454.
 11. Viciano MA, García-López MV, Mariscal A, Sánchez-Bernal MA, Clavijo E, Martín E, Rodríguez-Ortega R, Pinedo A. Aspectos microbiológicos y clinicoepidemiológicos de los aislados de *Streptococcus pneumoniae* durante los últimos dos años. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 13-17.
 12. Betriu C, Ali Sánchez B, Picazo JJ y Grupo G + R. Estudio epidemiológico de la infección por grampositivos resistentes (Estudio G + R). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 7-11.
 13. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez-Nieto JA, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Resistencia a antibióticos en 622 *Streptococcus pneumoniae* aislados de líquido cefalorraquídeo y sangre en 33 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 12-19.
 14. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. Clin Infect Dis 1996; 22: 63-72.
 15. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 397-405.
 16. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martínez JA. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 923-9.
 17. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, Mensa J, Torres A. Antimicrobial Treatment Failures in Patients with Community-acquired Pneumonia: Causes and Prognostic Implications. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 154–160.
 18. Pallarés R, Linares J, Vellido M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, Martín R, Gudiol F. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995; 333: 474-80.
 19. Georges H, Leroy O, Vandebussche C, Guery B, Alfandari S, Tronchon L, Beaucaire G. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal

- pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 198-206.
20. Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, Jorgensen JH, Phelan M, Facklam RR, Cetron MS, Breiman RF, Kolczak M, Schuchat A. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 797-805.
 21. Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martinez JA, Sanchez M, Mensa J. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1835-42.
 22. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, Breiman RF. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-8.
 23. Drusano GL. Pharmacology of anti-infective agents. In: Mandel GL, ed. *Principles and practice of infectious disease*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995; 225-233.
 24. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
 25. Ednie LM, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin, and azithromycin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1950-2.
 26. Klugman KP, Capper T, Bryskier A. In vitro susceptibility of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* to levofloxacin, selection of resistant mutants, and time-kill synergy studies of levofloxacin combined with vancomycin, teicoplanin, fusidic acid, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2802-4.
 27. Kahn JB, Wiesinger BA, Xiang J. Macrolide-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Community-Acquired Pneumonia: Clinical and Microbiological Outcomes for patients treated with Levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (suppl I): S24-S33.
 28. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-196.
 29. Normark HB, Novak R, Ortqvist A, Kallenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 552-8.
 30. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-9.
 31. 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: 315-320.
 32. Navarro C, Egido P, Aspiroz C, Durán E, García C, Rubio C, Gómez-Lus R. Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 314-318.
 33. Fernández Viladrich P, Cabellos Mínguez C. Diagnóstico y tratamiento actual de las meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. En: Alvarez-Lerma F, ed. *Problemática actual en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas en pacientes hospitalizados*. Barcelona: Pfizer, 2003; 89-105.
 34. 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: 253-257.
35. Braun JS, Sublett JE, Freyer D, Mitchell TJ, Cleveland JL, Toumanen EI, et al. Pneumococcal pneumolysin and H₂O₂ mediate brain cell apoptosis during meningitis. *J Clin Invest* 2002; 109: 19-27.
 36. Schaad UB, McCracken GH, Looock CA, Thomas ML. Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of moxalactam, cefotaxime, cefoperazone, and rocephin in experimental bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1981; 143: 156-163.
 37. Amsden GW, Schentag JJ. Tables of antimicrobial agent pharmacology. En: Mandell DL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of infectious diseases* (4th ed.) New York, N.Y.: Churchill Livingstone, Inc, 1995; 492-528.
 38. Kaplan SL, Mason EO. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 628-644.
 39. Catalán MJ, Fernández JM, Vázquez A, Seijas EV, Suárez A, Quirós JCLB. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 766-769.
 40. John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 188-193.
 41. Friedland IR, Paris M, Ehrett S, Hickey S, Olsen KD, McCracken GH. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin and cephalosporin resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1630-1636.
 42. Paris MM, Ramilo O, McCracken GH. Management of meningitis causes by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2171-2175.
 43. Friedland IR, McCracken GH. Management of infections causes by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331: 377-382.
 44. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 708-716.
 45. 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: 369-373.
 46. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1989-1992.
 47. Paris MM, Hickey SM, Uscher 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: 1320-1324.
 48. Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF, Liñares J, Gudiol F. Experimental study of efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 507-513.
 49. Nau R, Schmidt T, Kaye K, Froula JL, Tauber MG. Quinolone antibiotics in therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 593-7.
 50. Tarasi A, Capone A, Tarasi D, Cassone M, Bianco G, Venditti M. Comparative in-vitro

activity of moxifloxacin, penicillin, ceftriaxone and ciprofloxacin against pneumococci isolated from meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 833-5.

51. Scotton PG, Pea F, Giobbia M, Baraldo M, Vaglia A, Furlanut M. Cerebrospinal fluid penetration of Levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: e109-111.
52. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE, for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of Streptococcal pneumoniae to fluorquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-239.
53. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, Lefkowitz L, Cieslak PR, Cetron M, Zell ER, Stat M, Jorgensen JH, Schuchat A, for the Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. *N Engl J Med* 2000; 343: 1917-1924.
54. Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, Rahal JJ. Fluorquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae associated with Levofloxacin therapy. *J Infect Dis* 2001; 184: 794-798.
55. Gerber CM, Cottagnoud M, Neftel K, Tauber MG, Cottagnoud P. Evaluation of cefepime alone and in combination with vancomycin against penicillin-resistant pneumococci in the rabbit meningitis model and in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 63-8.
56. Cottagnoud P, Acosta F, Cottagnoud M, Tauber MG. Cefepime is efficacious against penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 327-330.
57. Cottagnoud P, Cottagnoud M, Acosta F, Flatz L, Kuhn F, Stucki A, Entenza J. Meropenem prevents levofloxacin-induced resistance in penicillin-resistant pneumococci and acts synergistically with levofloxacin in experimental meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 656-62.
58. Gerber CM, Cottagnoud M, Neftel KA, Tauber MG, Cottagnoud P. Meropenem alone and in combination with vancomycin in experimental meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcal strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 866-70.
59. van de Beek D, Hensen EF, Spanjaard L, de Gans J, Enting RH, Dankert J. Meropenem susceptibility of Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae from meningitis patients in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 895-7.
60. Kim BN, Woo JH, Kim YS, Ryu J, Kim MN, Pai CH. Time-kill studies of antimicrobial combinations including cefotaxime, ceftriaxone, vancomycin and meropenem against cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae. *Chemotherapy* 2000; 46: 303-8.
61. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Tauber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and penicillin-resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 981-985.
62. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, Cadeo B, Carosi G, Bergomi R. Cerebrospinal fluid Linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-937.

Miguel Ángel Alcalá Llorente,

César Pérez Calvo

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Septiembre 2004.

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae multirresistente, Control de infecciones,

Resistencia a antibióticos, Cuidados Intensivos.

Busque en REMI con Google:

[Envía tu comentario para su publicación](#)

© REMI, [http:// remi.uninet.edu](http://remi.uninet.edu)

[webmaster: remi@uninet.edu](mailto:webmaster:remi@uninet.edu)
última modificación: 18/09/2004