

## Ponencia

# Inmunización y antimicrobianos. ¿Asociación de efectos frente a *Streptococcus pneumoniae*?

L. Aguilar y M.J. Giménez

*Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid*

De manera cada vez más importante, la resistencia antibiótica se considera un problema ecológico. La evolución bacteriana hacia la resistencia ocurre en dos pasos: aparición y diseminación (1). En el caso de los betalactámicos y los macrólidos, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* aparece mediante la adquisición de genes de transferencia por transformación a partir de un *pool* de genes de especies del género *Streptococcus*, incluyendo miembros de la especie *viridans*, mientras que la resistencia *de novo* ocurre raramente dentro de la población bacteriana sensible en un huésped concreto (2). En el caso de las quinolonas, la resistencia aparece en un huésped debido a mutaciones bacterianas concretas (2).

La faringe es el lugar donde las cepas de *S. pneumoniae* resistentes pueden ser seleccionadas (3) y desde ahí diseminarse posteriormente, ya que los neumococos resistentes presentan un mayor potencial de diseminación de humano a humano que las cepas sensibles (4, 5). Una vez desarrollados los determinantes de resistencia antibiótica, éstos se expresan de manera constitutiva, lo que provee a la bacteria de una ventaja selectiva cuando los neumococos se exponen a distintos tipos de agentes antibacterianos (6).

La faringe normal de un individuo suele presentar varias cepas de *S. pneumoniae* de diferentes serotipos y con distintos patrones de resistencia (7). Podemos entonces considerar que en la comunidad hay poblaciones neumocócicas múltiples (que son la suma de las poblaciones de los muchos individuos que las portan) que exhiben varios grados de resistencia antibiótica. En ausencia de presión antimicrobiana en el entorno (ya sea antibiótica por consumo o inmunitaria por cobertura vacunal), la pregunta es si los neumococos multirresistentes son capaces de competir con las cepas sensibles debido a las diferentes tasas de crecimiento de los microorganismos sensibles y de los resistentes (8). La dinámica de las diferentes subpoblaciones de *S. pneumoniae* en un ambiente libre de agentes antimicrobianos es el punto de partida que puede alterar las maniobras terapéuticas y profilácticas antimicrobianas, al interferir el *fitness* bacteriano, incluyendo la colonización y la transmisión, porque la resistencia puede estar asociada a un decremento de dicho *fitness* (2). Este último factor puede ser dependiente del serotipo.

Simuladores de concentraciones fisiológicas de antibiótico a lo largo del tiempo con un compartimento central y otro periférico, donde se puede simular *in vitro* un nicho ecológico como la faringe conteniendo una población bacteriana de *S. pneumoniae* que incluye distintos serotipos, nos enseñan que, a las 24 horas, en ausencia de antibióticos, la redistribución de una población inicial que presenta el mismo porcentaje de los distintos serotipos es dependiente del *fitness* de cada ce-

pa/serotipo en crecimiento aislado o multibacteriano (9). Esta redistribución a las 24 horas en ambiente libre de antibióticos es modificada en distinto grado por la presencia de diferentes antimicrobianos, al erradicar algunas poblaciones y desenmascarar otras que eran marginales en ambiente libre de antibiótico a las 24 horas (9). Utilizando la resistencia como marcador ecológico puede medirse el efecto selector de cada antimicrobiano, y aquellos que sólo seleccionan fenotipos de resistencia no prevalentes en la comunidad deben preferirse a los que seleccionan los fenotipos prevalentes (9).

Estas modelizaciones farmacodinámicas *in vitro* pueden extrapolarse a la comunidad, ya que, como hemos dicho, ésta no es más que la suma de muchas faringes con poblaciones neumocócicas múltiples. Así, en España, al relacionar la resistencia antibiótica a lo largo del tiempo con el consumo de distintos grupos antibióticos, se observa que la alta resistencia a la penicilina y la resistencia a la eritromicina empezaron a aumentar a partir de 1989-1990, relacionándose más con el consumo de cefalosporinas orales y macrólidos de vida media larga, respectivamente, que con el consumo de aminopenicilinas y eritromicina (10). Estos hechos también se han observado al comparar distintas provincias españolas (11). Por tanto, desde el punto de vista epidemiológico parece que hay unos antibióticos cuyo consumo puede ser más selector de resistencias que el de otros. Sería interesante estudiar cuáles de ellos se consumieron por prescripción en el periodo estudiado y cuáles por autoconsumo. En 1997 (12) y en 2006 (13) se realizaron estudios en los hogares españoles y se halló almacenamiento de antibióticos en un 42% y un 37% de las casas, respectivamente, siendo el tipo de antibiótico más frecuente (96,5%) una aminopenicilina (13), que como hemos visto son poco selectoras de resistencias. En los últimos años parece detectarse una disminución de la resistencia a la penicilina cuando se comparan los datos de los estudios de vigilancia epidemiológica llevados a cabo en 1996-1997 y 2001-2002; la resistencia de alto grado ha disminuido desde un 36% a un 20% (14, 15). Incluso más recientemente se ha observado una disminución de la resistencia al ciprofloxacino asociada al consumo de las nuevas fluoroquinolonas respiratorias (16), antimicrobianos que no parecen ser de autoconsumo. La introducción, a partir del año 2000, de estos potentes antimicrobianos antineumocócicos de utilización en el adulto, así como la de la vacuna conjugada heptavalente en niños, pueden haber influido en la ecología global de la resistencia neumocócica.

Tras la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada, que incluye los serotipos más resistentes, en estudios internacionales parece observarse una disminución de la resistencia a la penicilina en las cepas aisladas de los niños vacunados (17), pero últimamente también se observa en los serotipos no vacunales un aumento de la resistencia (18). En nuestro país, en un estudio llevado a cabo en Barcelona comparando la época anterior (1999-2001) y posterior (2002-2004) a la introducción de la vacuna en el mercado, se observó una tendencia a la disminución de la resistencia a la penicilina y la eritromicina, pero sin que hayan descendido las tasas de enfermedad neumocócica invasora, quizá debido a un aumento en la proporción de casos por serotipos no vacunales o a la baja utilización de la vacuna (19).

Hemos visto, desde un enfoque epidemiológico, el efecto que puede tener aisladamente el consumo de antibióticos, añadiéndose en los últimos tiempos una vacuna conjugada pediátrica, que junto con la introducción de las nuevas quinolonas respiratorias en el adulto pueden influir en el descenso de la resistencia a la penicilina, la eritromicina y el ciprofloxacino. Si de verdad existe un efecto combinado entre anticuerpos específicos (inducidos por la vacuna) y antibióticos, éste debería reflejarse en la disminución del valor de los parámetros farmacodinámicos que predicen la eficacia terapéutica para los antibióticos cuando exista esta inmunidad previa. El valor del parámetro farmacodinámico  $T > CMI$ , que predice la eficacia terapéutica para los betalactámicos, y que debe ser de un 40% del intervalo de dosificación, es suficiente para la prevención de la resistencia; sin embargo, el valor del parámetro  $ABC/CMI$ , que predice la eficacia para las fluoroquinolonas, y que debe ser  $\geq 30$ , no es suficiente para la prevención de la resistencia, necesiéndose valores mucho más altos (20, 21) por la necesidad de cubrir también la CMI más alta de las posibles mutantes (21).

Con los betalactámicos se ha demostrado una disminución (hasta un valor del 5% aproximadamente) del  $T > CMI$  necesario para conseguir eficacia terapéutica en el tratamiento de la sepsis neumocócica por un serotipo 6B en un modelo experimental en ratones inmunizados pasivamente cuando se comparan con ratones no inmunizados, que requerían un valor de  $T > CMI$  de aproximadamente un 30% (22), con una sinergia demostrable en la eliminación de la bacteriemia (23). Esta sinergia se ha extrapolado a humanos en un ensayo clínico de fase I al comparar, antes de la vacunación y al menos un mes después de ésta, la actividad bactericida del suero no descomplementarizado y de los polimorfonucleares en sujetos a los que se había administrado una aminopenicilina (24). El efecto sinérgico observado en modelos animales, tanto desde el punto de vista de eficacia terapéutica como desde el farmacodinámico, no ocurre en el mismo modelo cuando se utilizan quinolonas (25).

El estudio del efecto combinado de los anticuerpos específicos producidos por la vacunación y de antibacterianos de distintas clases, tanto desde la perspectiva epidemiológica como farmacodinámica, o sus interacciones terapéuticas, pueden ayudarnos a diseñar estrategias para prevenir la diseminación de resistencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Courvalin, P. *Antimicrobial drug resistance: Prediction is very difficult, especially about the future*. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1503-1506.
2. Nuernberger, E.L., Bishai, W.R. *Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae: What does the future hold?* Clin Infect Dis 2004; 38 (Suppl. 4): S363-371.
3. Soriano, F., Rodríguez-Cerrato, V. *Pharmacodynamic and kinetic basis for the selection of pneumococcal resistance in the upper respiratory tract*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 51-58.
4. Arason, V.A., Kristinsson, K.G., Sigurdsson, J.A. y cols. *Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study*. BMJ 1996; 313: 387-391.
5. Dancer, S.J. *The problem with cephalosporins*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 463-478.
6. Doern, G.V. *Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States*. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 3): S187-192.
7. Knudsen, J.D., Odenholt, I., Erlendsdottir, H. y cols. *Selection of resistant Streptococcus pneumoniae during penicillin treatment in vitro and in three animal models*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2499-2506.
8. Johnson, C.N., Briles, D.E., Benjamin, W.H. Jr., Hollingshead, S.K., Waites, K.B. *Relative fitness of fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis 2005; 11: 814-820.
9. Sevillano, D., Aguilar, L., Alou, L. y cols. *Effects of antimicrobials on the competitive growth of Streptococcus pneumoniae: A pharmacodynamic in vitro model approach to selection of resistant populations*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 794-801.
10. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J. y cols. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
11. García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Dal-Ré, R. *Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2002; 40: 159-164.
12. Orero, A., González, J., Prieto, J., por el Grupo para el Estudio del Uso Racional de Antibióticos (URANO). *Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas*. Med Clin (Barc) 1997; 109: 782-785.
13. González, J., Orero, A., Prieto, J., por el Grupo para el Estudio del Uso Racional de Antibióticos (URANO). *Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles*. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 275-285.
14. Pérez-Trallero, E., Fernández-Mazarrasa, C., García-Rey, C. y cols., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1684 Streptococcus pneumoniae and 2039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
15. Pérez-Trallero, E., García de la Fuente, C., García-Rey, C. y cols., Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
16. García-Rey, C., Martín-Herrero, J.E., Baquero, F. *Antibiotic consumption and generation of resistance in Streptococcus pneumoniae: The paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape*. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 3): 55-66.
17. Huang, S.S., Platt, R., Rifas-Shiman, S.L. y cols. *Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004*. Pediatrics 2005; 116: E408-E413.
18. Porat, N., Arguedas, A., Spratt, B.G. y cols. *Emergence of penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine*. J Infect Dis 2004; 190: 2154-2161.
19. Calbo, E., Díaz, A., Canadell, E. y cols., Spanish Pneumococcal Infection Study Network. *Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: Early impact of pneumococcal conjugate vaccine*. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 867-872.
20. DeRyke, C.A., Lee, S.Y., Kuti, J.L., Nicolau, D.P. *Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: Impact on the development of resistance*. Drugs 2006; 66: 1-14.
21. Alou, L., Giménez, M.J., Sevillano, D. y cols. *A pharmacodynamic approach to antimicrobial activity in serum and epithelial lining fluid against in vivo-selected Streptococcus pneumoniae mutants and association with clinical failure in pneumonia*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 349-358.
22. Casal, J., Aguilar, L., Jado, I. y cols. *Effects of specific antibodies against Streptococcus pneumoniae on pharmacodynamic parameters of beta-lactams in a mouse sepsis model*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1340-1344.
23. Yuste, J., Fenoll, A., Casal, J., Giménez, M.J., Aguilar, L. *Combined effect of specific antibodies (as serotherapy or preimmunization) and amoxicillin doses in treatment of Streptococcus pneumoniae sepsis in a mouse model*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 4043-4044.
24. Alou, L., Aguilar, L., Sevillano, D. y cols. *Effect of opsonophagocytosis mediated by specific antibodies on the co-amoxiclav serum bactericidal activity against Streptococcus pneumoniae after administration of a single oral dose of pharmacokinetically enhanced 2000/125 mg co-amoxiclav to healthy volunteers*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 742-747.
25. Tarrago, D., Lara, N., Fenoll, A. y cols. *Specific antibodies, levofloxacin, and modulation of capsule-associated virulence in Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3095-3096.