

CARTAS AL EDITOR

**UTILIDAD DE PENICILINA G EN INFECCIONES  
ESTREPTOCÓCICAS**

***PENICILLIN G IN STREPTOCOCCUS INFECTIONS***

*Sr. Editor:* En el artículo "Neumonía grave por *Streptococcus pyogenes*. Reporte de un caso" se presenta la evolución de una paciente con neumonía y bacteriemia por este microorganismo, destacando la gravedad de la evolución y la favorable respuesta clínica, a pesar de la elevada mortalidad asociada a este cuadro<sup>1</sup>. Además se realiza una revisión del tema del punto de vista clínico y microbiológico.

Nos parece interesante plantear la contradicción que existe en el área de la quimioterapia antibacteriana respecto a otras áreas del mundo biomédico donde la velocidad de cambio resulta abrumadora. Lo anterior por la evidente disminución de síntesis de nuevos antibióticos durante los últimos dos décadas, sumado a la descripción de fenómenos de toxicidad de moléculas de reciente incorporación al uso clínico<sup>2-4</sup>. Todo esto en un contexto de creciente e insospechado aumento de resistencia bacteriana a los antibióticos<sup>4</sup>. Entre los años 1991 y 2001 fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) un número decreciente de antibióticos; aproximadamente 20 agentes en 1991, mientras que sólo ertapenem y cefditoren pivoxil en el año 2001. Sin embargo, el hecho más grave y emblemático fue que el único antibacteriano con un nuevo mecanismo de acción y por tanto correspondiente a una nueva familia de antibióticos fue la incorporación –el año 2000– de una oxazolidinona, linezolid, con acción sobre Gram positivos resistentes incluyendo cepas de *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina. Más aún, tres quinolonas con mayor actividad sobre cocos Gram positivos (tercera generación) fueron retiradas del mercado o limitada su indicación en forma muy importante por fenómenos de toxicidad: temafloxacin por hemólisis, falla hepática y renal<sup>5</sup>; trovafloxacin por hepatotoxicidad<sup>3</sup> y grepafloxacin por riesgo de síndrome de QT-largo<sup>6</sup>.

Debe destacarse que los otros antibióticos incorporados durante ese período correspondían al desarrollo o combinación de familias de antibióticos previamente conocidos, que incluyeron asociación de  $\beta$ -lactámicos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (piperacilina-tazobactam), rifamicinas (rifapentina), estreptograminas (quinupristin-dalfopristin), cefalosporinas (cefepime) y carbapenémicos (meropenem, ertapenem) además de otras quinolonas de tercera generación y macrólidos.

Del año 2001 en adelante la situación tampoco ha cambiado sustancialmente dado el escaso número de nuevos antibióticos aprobados por la FDA; así, hasta ahora daptomicina, un lipopéptido cíclico, aprobado en septiembre de 2003, con actividad sobre cocos Gram positivos resistentes, es el único agente con un mecanismo nuevo de acción y que podría considerarse como un nuevo antibiótico propiamente tal<sup>7</sup>. Posteriormente con telitromicina en el año 2004, un ketólido (estructuralmente una molécula derivada de los macrólidos) hubo reportes de hepatotoxicidad, limitando la FDA las indicaciones de uso de este agente<sup>2</sup>. El año 2005 tigeciclina, una gliciliciclina, estructuralmente un derivado de las familias de las tetraciclinas, significó un aporte interesante por su amplio espectro de actividad que incluyó Gram positivos resistentes, anaerobios y bacilos Gram negativos (excepto *Pseudomonas aeruginosa*). Particularmente interesante es la actividad de esta molécula sobre cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos; sin embargo, las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas por este agente han limitado su uso<sup>4,8</sup>. El lanzamiento al mercado de gemifloxacina y rifaximina, no significó un aporte significativo dado que existían moléculas de la misma familia con actividad comparable o existían alternativas terapéuticas para el tratamiento de la diarrea del viajero. Finalmente la aprobación de doripenem el año 2007, otro carbapenémico, para infección intraabdominal complicada, infección urinaria complicada y pielonefritis, implica el desarrollo de un

nuevo agente de una familia de gran importancia, pero lamentablemente con mecanismos de acción y resistencia descritos y cuyo rol en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem y meropenem debe aún definirse.

Es en este marco histórico donde algunos especialistas han planteado el advenimiento de la era postantibiótica<sup>9</sup> o el retorno en alguna medida a la era preantibiótica<sup>4</sup>. El epitome de los tiempos que estamos viviendo, desde la perspectiva de la quimioterapia antibacteriana, es la necesidad de la reutilización en forma sistemática y progresiva de las polimixinas (que fueron dejadas de utilizar por su toxicidad). Así, el colistin es el agente de elección para una serie de infecciones producidas por bacilos Gram negativos, particularmente no fermentadores (*Acinetobacter* y *Pseudomonas*) resistentes a todas las alternativas terapéuticas, incluyendo carbapenémicos<sup>4</sup>.

De lo anteriormente planteado se puede colegir que el uso de una cefalosporina de tercera generación, cefotaxima, en una infección producida por *S pyogenes* susceptible a penicilina y donde los mismos autores señalan que este microorganismo "se ha mantenido susceptible a lo largo del tiempo a concentraciones muy bajas de penicilina" es discutible, particularmente en países como el nuestro, donde la posibilidad de desarrollo de nuevos antimicrobianos no es cercana. Desde otra perspectiva y tal como señalan los autores, en este tipo de infecciones graves producidas por *S pyogenes* es necesario el uso de clindamicina entre otros por inhibir la síntesis de toxinas, su mayor actividad en anaerobiosis y particularmente porque no se ve afectada por el efecto Eagle (inóculo) que compromete la acción de los betalactámicos (ya sea una cefalosporina o penicilina) por la menor síntesis de PBP (proteínas fijadoras de penicilina) en las fases finales del crecimiento bacteriano<sup>10,11</sup>.

Finalmente cualquier estrategia que permita el uso sistemático de antibióticos tradicionales (que generan menor presión selectiva que cefalosporinas de tercera generación) en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias susceptibles,

es un esfuerzo no menor para tratar –aunque sea en forma marginal– de modular el fenómeno de resistencia bacteriana<sup>12</sup>.

**Sergio Mella M, Maritza Muñoz Q.**

Unidad de Infectología, Programa de Uso de Antibióticos, Hospital Clínico Regional de Concepción, Chile.

#### REFERENCIAS

1. Saldías F, Yáñez J, Saldías V, Díaz O. Neumonía grave por *Streptococcus pyogenes*. Reporte de un caso. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1564-9.
2. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med* 2007; 356: 16: 1601-3.
3. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Salmerón J, Alvarez A, López-Garrido MJ et al. Trovafloxacin induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 400-1.
4. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21<sup>st</sup> century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009; 360: 439-45.
5. Blum MD. Temafloxacin syndrome review of 95 cases. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 946-50.
6. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 2): S144-157.
7. Hair PI, Kea SJ. Daptomycin. A review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs* 2007; 67: 1483-512.
8. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 518-24.
9. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257: 1050-5.
10. Stevens DL, Bryant-Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988; 158: 23-8.
11. Zimelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with betalactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1096-100.
12. Mella S, Blamey R, Paiva O, Yáñez J, Riedel G, Aylwin M et al. Impacto de la evaluación infectológica en el uso racional de antimicrobianos en pacientes con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 264-9.