

P. Beltrán de Heredia Balsategui\*,  
M. Aga Aguirre\*, I. Pocheville Guruceta\*,  
C. Gutiérrez Villamayor\*, A. Sojo  
Aguirre\*, J.L. Hernández Almaraz\*\*

*An Esp Pediatr 1997;46:199-201.*

### Introducción

La meningitis neumocócica es una enfermedad con alta morbilidad y una mortalidad cercana al 30% a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado. La penicilina ha sido durante años el antibiótico de elección para las infecciones por neumococo debido a su excelente actividad bactericida frente a este microorganismo. Sin embargo, en el año 1974 se publicó el primer caso de meningitis por neumococo resistente a penicilina<sup>(1)</sup> y a partir del año 1989 se ha sucedido la descripción de casos de meningitis por neumococo resistente a cefalosporinas de tercera generación, lo cual ha planteado problemas terapéuticos<sup>(2-4)</sup>. Presentamos dos casos de niños con meningitis por neumococo con resistencia alta a penicilina y resistencia intermedia a cefalosporinas de tercera generación.

### Observación clínica

#### Caso n°1

Niño de 8 meses de edad que acude al hospital por fiebre de 18 horas de evolución, decaimiento progresivo y rechazo del alimento. Había sido diagnosticado de amigdalitis los días previos y seguía tratamiento con amoxicilina.

A la exploración presentaba moderada afectación del estado general, fiebre, hipotonía, deshidratación estimada en un 5%, fontanela discretamente prominente y palidez de piel y mucosas.

Estudios complementarios: hematimetría: 23.100 leucocitos/mm<sup>3</sup> (62% neutrófilos, 18% cayados, 17% linfocitos, 3% monocitos); PCR 24 mg/dl; punción lumbar: líquido cefalorraquídeo (LCR) de aspecto purulento con 2.400 leucocitos/mm<sup>3</sup> (95% neutrófilos), glucosa 16 mg/dl, proteínas 76 mg/dl; bioquímica plasmática normal.

Se pautó tratamiento con ceftriaxona IV (100 mg/kg/día) y dexametasona IV (0,6 mg/kg/día). A las 48 horas de iniciado el tratamiento, el niño estaba afebril con mejoría del estado general. Al 4º día del ingreso, el resultado del cultivo de líquido cefalorraquídeo y hemocultivo resultaron positivos para neumococo con resistencia alta a penicilina y resistencia interme-

## Meningitis por neumococo resistente a beta-lactámicos: Presentación de dos casos

dia para cefalosporinas de tercera generación (CMI a penicilina: 2 µg/ml; CMI a cefotaxima: 1 µg/ml, realizado por el método de microdilución en caldo de Müller-Hinton con 2% de sangre lisada de caballo). El neumococo aislado pertenecía al serotipo 23. A pesar de estos datos de resistencia a beta-lactámicos, no se modificó el tratamiento inicial, dada la evolución favorable de la niña. Al 7º día de tratamiento, se realizó control de punción lumbar con resultado de: 50 leucocitos/mm<sup>3</sup> con predominio de linfomonocitos, glucosa y proteínas normales. Al 9º día presentó pico febril (39,5°C) mantenido durante 48 horas. Se repitió punción lumbar: 500 leucocitos/mm<sup>3</sup> con predominio de neutrófilos, glucosa 53 mg/dl, proteínas normales; hematimetría: 20.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (78% neutrófilos, 15% linfocitos, 7% monocitos); PCR 13 mg/dl.

Se modificó el tratamiento inicial, pautándose vancomicina IV (60mg/kg/día) y se aumentó la dosis de ceftriaxona (150 mg/kg/día). En el hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo obtenidos los días 7º y 9º respectivamente, se evidenció de nuevo crecimiento de neumococo con patrón de resistencia igual al aislado inicialmente. El tratamiento antibiótico se mantuvo durante 9 días. La evolución clínica fue favorable y los parámetros analíticos de control resultaron normales. Las ecografías cerebrales, los potenciales evocados auditivos y el estudio de inmunidad fueron normales.

#### Caso n° 2

Varón de 7 meses de edad que ingresa en el hospital por fiebre elevada, irritabilidad, vómitos y decaimiento progresivo durante las últimas 24 horas.

A la exploración física se objetivó fiebre de 39 °C, afectación del estado general, fontanela abombada e hipotonía. Los días previos había presentado proceso catarral de vías altas que había sido tratado de forma sintomática.

Exploraciones complementarias: hematimetría: 9.600 leucocitos (39% neutrófilos, 31% cayados, 29% linfocitos); PCR 12 mg/dl; punción lumbar: líquido turbio con 2.610 leucocitos/mm<sup>3</sup> (95% neutrófilos), glucosa 63 mg/dl y proteínas 199 mg/dl.

Se inició tratamiento con ceftriaxona IV (100 mg/kg/día) y dexametasona IV (0,6 mg/kg/día). La fiebre cedió a las 24 horas de iniciado el tratamiento. En el hemocultivo y en el cultivo del LCR se aislaron cocos gram positivos identificados como neumococos. Al 5º día de tratamiento presentó empeoramiento clínico con pico febril (39,5°C), irritabilidad y letargia. El anti-

\*Departamento de Pediatría; \*\*Servicio de Microbiología. Hospital de Cruces. Cruces-Baracaldo. Vizcaya.

Correspondencia: I. Pocheville Guruceta. Unidad de Infectología Pediátrica. 2ª Planta E. Hospital Materno-Infantil. Cruces. Baracaldo. 48903 Vizcaya.

Recibido: Mayo 1996

Aceptado: Octubre 1996

biograma del primer cultivo de LCR, evidenció resistencia alta a penicilina e intermedia a cefalosporinas de tercera generación: (CMI a penicilina: 2 µg/ml; CMI a cefotaxima: 1 µg/ml, realizado con el método de microdilución en caldo de Müller-Hinton con 2% de sangre lisada de caballo). El neumococo aislado pertenecía al serotipo 6. Se realizó una segunda punción lumbar, objetivándose 255 células/mm<sup>3</sup> con predominio de segmentados; glucosa 40 mg/dl; proteínas 70 mg/dl; hematimetría 21.400 leucocitos/mm<sup>3</sup> (75% neutrófilos, 10% cayados, 14% linfocitos) y PCR 7,5 mg/dl. Ante el empeoramiento clínico, la alteración analítica y el resultado del antibiograma, se añadió vancomicina IV (60 mg/kg/día) al tratamiento inicial. El resultado de los cultivos (hemocultivo y cultivo LCR) realizados al 5º día de tratamiento, fueron negativos. La fiebre persistió durante 5 días más. Los controles analíticos y de LCR se normalizaron progresivamente excepto la PCR que alcanzó un valor de 27mg/dl. El tratamiento antibiótico se mantuvo durante 12 días. La evolución fue favorable. El neumococo aislado pertenecía al serotipo 6. El estudio de inmunidad (inmunoglobulinas y complemento), los potenciales evocados auditivos y los controles ecográficos fueron normales.

## Discusión

La incidencia de meningitis neumocócica no se conoce con exactitud pero en la mayoría de las publicaciones la incidencia varía entre un 0,5 a 2 casos por 100.000 habitantes/año<sup>(5)</sup>. Sin embargo, aunque se trata de una incidencia baja, la elevada probabilidad de complicaciones, sobre todo trastornos neurológicos y sordera que se producen incluso tras un tratamiento adecuado, hacen que esta infección tenga alta morbilidad. La mortalidad entre niños con meningitis por neumococo resistente a penicilina es significativamente superior a la de los casos producidos por neumococo sensible a penicilina<sup>(6)</sup>. Este hecho estaría relacionado con la dificultad de tratamiento de los casos ocasionados por neumococo resistente a beta-lactámicos. El mecanismo de resistencia del neumococo a beta-lactámicos se produce por alteración de las proteínas fijadoras de la penicilina. Las cepas con resistencia intermedia a la penicilina son aquellas que muestran una concentración mínima inhibitoria entre 0,1-1 µg/ml, son de resistencia elevada cuando la CMI es >1 µg/ml. En relación a las cefalosporinas de tercera generación, se cataloga de resistencia intermedia cuando la CMI es de 1 µg/ml y de resistencia alta cuando la CMI es superior o igual a 2 µg/ml, aunque los puntos de corte para este grupo de antibióticos no están bien establecidos. Actualmente en nuestro país, la prevalencia de neumococos con resistencia intermedia a penicilina es de 30-40% y en un 10-20% presentan resistencia elevada<sup>(7-8)</sup>; en relación a la prevalencia de cepas resistentes a cefalosporinas, en 1994 se publicaron datos de resistencia intermedia de un 16,2% y alta en un 1,4%<sup>(9)</sup>.

En los casos clínicos que presentamos se detectó resistencia alta a penicilina e intermedia a cefalosporinas de tercera generación. En ambos hubo una respuesta inicial al tratamiento con ceftriaxona, es probable que este antibiótico disminuyera en gran

medida la población bacteriana en el LCR, sin conseguir esterilizarlo. El tratamiento con dexametasona pudo contribuir al control inicial de la fiebre<sup>(10)</sup>. Los serotipos aislados: 23 y 6, son prevalentes en la población pediátrica y con frecuencia resistentes a penicilina. En los dos casos hubo una respuesta satisfactoria al tratamiento de vancomicina y ceftriaxona. Aunque no está bien definido el tratamiento óptimo en las meningitis por neumococo resistente a penicilina, en adultos se han recomendado dosis altas de ceftriaxona<sup>(11)</sup>. La vancomicina es el antibiótico utilizado con más frecuencia en los casos de meningitis por neumococo resistente a penicilina y es el fármaco que ha mostrado ser más efectivo, aunque se han comunicado fracasos en adultos<sup>(12)</sup>. Su asociación con ceftriaxona ha demostrado sinergismo y superior actividad bactericida que la ceftriaxona sola en estudios *in vitro*<sup>(13)</sup>. La rifampicina se ha utilizado con éxito en asociación con vancomicina, ceftriaxona e imipenem<sup>(14)</sup>. Sin embargo, utilizada en monoterapia, aunque penetra adecuadamente en LCR y posee buena actividad bactericida, induciría la aparición de resistencias.

El diagnóstico y manejo de meningitis por neumococo resistente a penicilina constituye un problema para el pediatra ya que no está establecido un tratamiento óptimo. Por regla general es necesario determinar la sensibilidad *in vitro* a cefalosporinas en los neumococos que manifiesten resistencia a penicilina (CMI 0,1 µg/ml) ya que la resistencia a penicilina se acompaña de una disminución de sensibilidad a cefalosporinas de segunda y tercera generación<sup>(15)</sup>. En los casos de meningitis en los que se visualicen cocos gram-positivos en LCR, es aconsejable añadir vancomicina al tratamiento empírico inicial con cefalosporina de tercera generación hasta que se conozca el patrón de sensibilidad antibiótica del germen. En los casos en que se detecte CMI a cefalosporinas ≥ a 1µg/ml es aconsejable mantener un tratamiento antibiótico combinado<sup>(16)</sup>, aunque se ha publicado un caso de fracaso en el tratamiento con cefotaxima en un niño con meningitis por neumococo con una CMI a cefotaxima de 0,5 µg/ml<sup>(17)</sup>. En general es necesaria la vigilancia de los patrones de resistencia de las infecciones por neumococo y el tratamiento dependerá en cada caso de los datos de resistencia predominantes en cada zona.

## Bibliografía

- 1 Naraqi S, Kirkpatrick GP, Kabins S: Relapsing pneumococcal meningitis: isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin. *G J Pediatr* 1974; **85**:671-673.
- 2 Bradley JS, Conno JD: Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1991; **10**:871-873.
- 3 Asensi F, Pérez-Tamarit D, Otero MC, et al: Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by a multiply resistant *Pneumococcus*. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:895.
- 4 Friedland IR, Shelton S, Paris M, et al: Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:196-200.
- 5 Liñares J, Tubau F: Meningitis neumocócica y cefalosporinas de tercera generación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:1-6

- 6 Fridland IR, Klugman KP: Antibiotics-resistant pneumococcal disease in South African children. *Am J Dis Child* 1992; **146**:920-923.
- 7 Liñares J, Latorre C, Ardanuy C, Muñoz C, Tubau C, Martín R: Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* strains from children and adults isolated in two hospitals in Barcelona (1991-3). 34th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy . Orlando, Florida, 1994.
- 8 Martínez-Beltrán, Loza E, Almaraz F, Soierra MP, Canton R, Baquero F: The antimicrobial susceptibility pattern *Streptococcus mitis* and *Streptococcus pneumoniae*: resemblances and differences. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, Florida, 1994.
- 9 Fenoll A. Informe del laboratorio de referencia de neumococos 1990-1993. *Boletín Epidemiológico y Microbiológico* 1994; **2**:21-40.
- 10 Lebel MH, Freij BJ, Syrogianopoulos GA, et al: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; **319**:964-971.
- 11 Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J, Rufi G, Ariza J, Pallarés R: Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin resistant pneumococci. *Am J Med* 1988; **84**:839-846.
- 12 Rufi G et al: Evaluation of Vancomycin for therapy of adults pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **35**:2467-2472.
- 13 Klugman KP, Friedland IR, Bradelwy JS: Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**:1988-1992.
- 14 Guibert M, Chahime H, Petit J, Odievre M, Labrune Ph: Failure of cefotaxime treatment in two children with meningitis caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Acta Paediatr* 1995; **84**:831-833.
- 15 Sloas MM, Barret FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, Leggiadro MJ: Cephalosporin treatment failure in penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:662-666.
- 16 Chandy C J: 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.
- 17 Asensi F, Otero MC, Pérez-Tamarit D, et al: Risk/benefit in the treatment of children with imipenem-cilastatin for meningitis caused by penicillin-resistant pneumococcus. *J Chemother* 1993; **5**:133-134.