

Infección meningocócica: Cambios en los serogrupos y en la sensibilidad a penicilina

B. Osona Rodríguez¹, J. Casado Flores¹, M. Menéndez-Rivas², E. Mora Muñoz¹

Resumen: En los últimos años ha ido aumentando en España el número de cepas de meningococo moderadamente resistente a la penicilina. Igualmente parece haber una modificación en la distribución de serogrupos

Objetivos: Estudiar la incidencia de los distintos serogrupos, la sensibilidad a penicilina y las características clínicas de los pacientes con infección por *N. meningitidis* en nuestro medio.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes asistidos durante los últimos 4 años (1993-1996) con el diagnóstico de meningitis o sepsis meningocócica confirmada bacteriológicamente. Se determinó el serogrupo y concentración mínima inhibitoria (CMI) para penicilina. Se realizó un análisis de las características clínicas de los pacientes infectados por serotipos B y C.

Resultados: Se encontró un 47% de infecciones debidas al serogrupo C frente a un 51,6% debidas al serogrupo B, detectándose a lo largo de estos cuatro años un aumento progresivo de incidencia del serogrupo C, manteniéndose la incidencia del B. Se aislaron 5 cepas con resistencia moderada a la penicilina (CMI= 0,25 mg/ml). El análisis estadístico no mostró diferencias entre las características clínicas ni analíticas de los serogrupos B y C.

Conclusiones: Existe un aumento progresivo del serogrupo C, manteniéndose el B así como cepas con sensibilidad reducida a la penicilina. Aunque los hallazgos no permiten sugerir modificaciones en el tratamiento, se debe determinar la sensibilidad a penicilina en todos los meningococos aislados, en prevención de posibles fallos terapéuticos.

An Esp Pediatr 1997;46:233-236.

Palabras clave: Infección meningocócica. *N. meningitidis*. Serogrupo C. Resistencia a penicilina.

MENINGOCOCCAL INFECTION: CHANGES IN SEROGROUPS AND PENICILLIN RESISTANCE

Abstract. Objective: There has been an increasing number of strains of meningococcus with reduced susceptibility to penicillin in Spain during the past few years. The serogroup distribution has also changed during this period. The objective of this study was to estimate the incidence of different *N. meningitidis* serogroups, the penicillin susceptibility and the clinical and laboratory data from the patients with meningococcal disease in our hospital.

Patients and methods: A retrospective study of the patients admitted to the hospital during a 4 year period (1993-1996) with bacteriological data of meningococcal sepsis/meningitis was performed.

¹Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Niño Jesús Dpto. Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid. ²Servicio de Microbiología. Hospital Niño Jesús. Madrid

Correspondencia: Dr. J. Casado Flores, UCIP, Hospital Niño Jesús, Avda. Menéndez Pelayo 65, 28009 Madrid

Recibido: Octubre 1996

Aceptado: Enero 1997

Serogroup and penicillin minimum inhibitory concentration (MIC) were determined. Analysis of the clinical data from the patients with disease due to serogroups B or C was also performed.

Results: The incidence of serogroups C and B was 47% and 51.6%, respectively. There were 5 cases of decreased susceptibility to penicillin (MIC 0.25 µg/ml). There were no clinical differences between the two groups of patients.

Conclusions: There was a progressive increase in the incidence of serogroup C, while the incidence of serogroup B remained stable, as did the cases of meningococci with reduced susceptibility to penicillin. Although this study did not suggest a modification in the initial treatment, every strain of meningococci must be studied to show penicillin MIC to avoid treatment failure.

Key words: Meningococcal disease. *N. meningitidis*. Serogroup C. Penicillin resistance.

Introducción

La *Neisseria meningitidis* permanece en España como el patógeno más frecuente causante de sepsis y meningitis bacterianas en niños mayores de tres meses⁽¹⁾. A pesar de la disponibilidad de agentes antimicrobianos efectivos y del desarrollo de vacunas contra los serogrupos A y C, persiste una alta tasa de complicaciones y mortalidad cuando el shock está presente⁽²⁾.

Desde la aparición en 1985 en España del primer caso de *N. meningitidis* moderadamente resistente a la penicilina⁽³⁾, ha ido aumentando progresivamente la frecuencia de cepas aisladas con estas características en numerosos países⁽⁴⁻¹³⁾, llegando a representar en el nuestro hasta 48% del total de meningococos aislados en determinadas zonas⁽¹⁴⁾. Así mismo, se está detectando un incremento en la incidencia de la infección debida al serogrupo C⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Los objetivos del presente trabajo fueron conocer la frecuencia de los distintos serogrupos causantes de enfermedad meningocócica, su sensibilidad a antibióticos y la evolución clínica en pacientes pediátricos de un hospital de Madrid.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo basado en los hallazgos obtenidos en niños ingresados con diagnóstico de enfermedad meningocócica, clasificados en tres categorías clínicas⁽¹⁹⁾: sepsis, meningitis más sepsis o meningitis aisladamente, durante el periodo comprendido entre enero 1993 y diciembre 1996 (4 años).

Sepsis meningocócica fue definida por el aislamiento en sangre de *N. meningitidis*, meningitis por la presencia de éste en LCR, y sepsis más meningitis si los pacientes cumplían las dos

Tabla I Características clínicas según los serogrupos

	Serogrupo B (n= 33)	Serogrupo C (n= 30)
Edad media (meses)	36,4 ± 33,4	47,08 ± 41,9
Sexo V/M	18/15	13/17
Sepsis	13 (39,4%)	12 (40)
Meningitis	6 (18,2%)	2 (6,6%)
Sepsis + Meningitis	14 (42,4%)	16 (53,4%)
Tiempo al diagnóstico		
< 12 h	18 (58%)	14 (48,2%)
12-24 h	13 (42%)	10 (34,5%)
> 24 h	0	5 (17,3%)
Rash purpúrico	25 (78,1%)	27 (90%)
Ingreso UCIP	29 (87,9%)	26 (86,6%)
Estancia media UCIP (días)	2,85 ± 4	3,5 ± 6,5
Leucocitos (x10 ³)	18,45 ± 9,3	14,16 ± 8,6
VSG (mm/h)	22,9 ± 16,5	29,1 ± 32,8
PCR (mg/dl)	9,86 ± 6,0	8,16 ± 6,3
Alteración de coagulación	16 (48,5%)	17 (56,6%)
Tto. con inotropos	13 (40,6%)	17 (56,7%)
Duración inotropos (días)	2,2 ± 1,7	2,06 ± 1,6

condiciones anteriores o presentaban un recuento leucocitario mayor de 10×10^6 céls./mm³ en LCR, acompañado de hemocultivo positivo.

Los pacientes fueron excluidos cuando la enfermedad fue diagnosticada clínicamente pero no se obtuvo confirmación bacteriológica.

Las cepas de *N. meningitidis* fueron remitidas para estudio de CMI y serogrupo al servicio de microbiología de nuestro hospital o del hospital de origen en casos de niños trasladados desde otros centros y al Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo de Majadahonda.

Al ingreso se recogieron signos, síntomas clínicos y tiempo de evolución además de datos de analítica de sangre y LCR. Posteriormente se valoró el tratamiento seguido así como la evolución.

Se realizó un estudio estadístico de los resultados obtenidos en los pacientes afectados por los serogrupos B y C según el test «t» de Student de comparación de medias para grupos independientes y chi cuadrado y comparación de porcentajes para variables cualitativas.

Resultados

Demografía

Se recogieron un total de 64 pacientes con infección meningocócica confirmada por cultivo, 31 fueron niños y 33 niñas (1/1,06). La edad media fue de 40,4 meses ± 37,6 (rango de 3 meses a 13,5 años). El grupo de edad más afectado fue el comprendido entre 3 meses y 5 años (73% de los casos). Sólo se encontró un paciente en el grupo de 0-3 meses, siendo el resto (25%) mayor de 5 años.

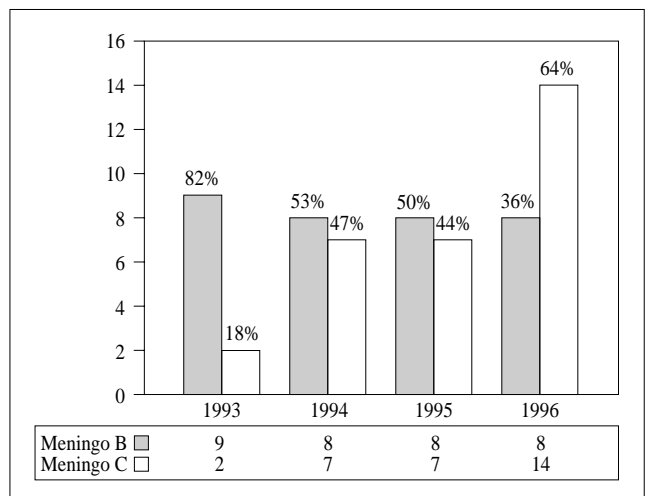


Figura 1. Distribución de los serogrupos B y C durante los años de estudio.

Serogrupo

Fue determinado en todos los casos; 30 pertenecían al serogrupo C (47%), 33 al serogrupo B (51,6%), y uno al no A, no B, no C (1,5%). Hemos detectado a lo largo de los 4 años del estudio un aumento progresivo de incidencia de serogrupo C, manteniéndose el B (Fig. 1), encontrándose diferencias significativas en la distribución de serogrupos entre el primer (serogrupo B/C = 9/2) y último año del estudio (serogrupo B/C = 8/14) (chi cuadrado 4,38, p=0,034). La incidencia de infección por serogrupo B ha permanecido estabilizada a lo largo de los 4 años del estudio.

Se pudo establecer la CMI en el 76,5% del total de cepas aisladas (49 pacientes), presentándose solo 5 casos de cepas moderadamente resistentes a la penicilina (CMI= 0,25 mg/ml), lo que representa un 10,2% de los casos en que se determinó la CMI. Estos 5 casos fueron 3 cepas del serogrupo B y 2 del serogrupo C. Los CMI de los serogrupos B y C restantes fueron similares. Ninguno de los casos en que fue establecida la CMI presentó resistencia clínica al tratamiento antibiótico habitual.

Datos clínicos y de laboratorio

De las tres categorías clínicas, 25 presentaron sepsis (39,7%), 8 meningitis (12,7%) y 30 sepsis más meningitis (47,6%). Treinta y dos pacientes fueron ingresados en el hospital antes de 12 horas desde el comienzo de los síntomas (53,3%) y 23 entre 12 y 24 horas desde el inicio del cuadro (8,4%).

Del total de casos, 56 (87,5%) fueron ingresados en UCIP, siendo su estancia media de 3,2 días (rango de 0,15 a 22 días), precisando apoyo hemodinámico con drogas vasoactivas 31 pacientes (49,2%). Estas se mantuvieron durante 2,18 días (rango 0,15-7 días).

Treinta y dos pacientes tuvieron un recuento de leucocitos mayor de $15.000/\text{mm}^3$ y en 10 de ellos fue menor de $5.000/\text{mm}^3$, de los cuales 4 desarrollaron shock séptico establecido.

La PCR fue menor de 2 mg/dl en 7 niños, siendo en 6 de ellos la duración de los síntomas inferior a 12 horas de evolución.

Al ingreso o durante su estancia 33 pacientes presentaron alteraciones en la coagulación (plaquetas < 100.000/mm³, tiempo de protrombina < 65% o ambos), encontrándose petequias o lesiones purpúricas a la admisión en 52 casos (81,25%).

Cuatro niños fallecieron (6,25%) por shock séptico refractario al tratamiento. La muerte se produjo en tres de ellos antes de las 12 horas de hospitalización y en el cuarto a las 48 horas.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes afectados por serogrupos B y C, en cuanto a características demográficas (edad, sexo), clínica datos de laboratorio (Tabla I). necesidad de drogas vasoactivas ni mortalidad.

Discusión

Desde que en octubre de 1985 se informó en España del primer caso de meningococo moderadamente resistente a la penicilina⁽³⁾, se ha incrementado el número de cepas con estas características en todo el mundo⁽⁴⁻¹³⁾, oscilando en algunas zonas de nuestro país entre 19-48%^(10,14).

Asimismo, aunque el serogrupo B continúa siendo la principal causa de enfermedad meningocócica⁽²⁰⁾, en años recientes se ha incrementado la incidencia de infección debida a meningococo serogrupo C⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, encontrándose en algunos estudios un mayor número de cepas moderadamente resistentes a penicilina dentro de este grupo^(9,21-23), lo que ha llevado a plantearse en algún caso si este cambio epidemiológico va ligado al aumento de resistencias⁽²⁴⁾.

En nuestro estudio hemos encontrado 47% de meningococos grupo C, lo cual, comparado con una frecuencia de 6,9% en los años 1981-1985, y de 18,1% en el periodo 1986-1990, en series de nuestro mismo hospital⁽²⁵⁾, concuerda con el cambio antes referido. El análisis de la distribución de los serogrupos durante los cuatro años del estudio nos ha permitido evidenciar un cambio en la distribución de éstos, pasando en tan corto tiempo de un predominio del serogrupo B sobre el C a invertirse. Esto ha sido posible por el gran aumento de cepas del serogrupo C, manteniéndose los aislamientos del B, de forma que el último año de análisis (1996) se aislaron siete veces más *N. meningitidis* serogrupo C, que cuando se comenzó, en 1993. Las características clínicas, y necesidades de soporte hemodinámico de las enfermedades producidas por ambos serogrupos fueron similares, así como su mortalidad.

De las 49 cepas que se pudieron obtener CMI, 89,8% fueron sensibles a penicilina, presentándose sólo 5 casos con CMI= 0,25, lo que difiere de la alta frecuencia de cepas encontradas con dichas características en otras áreas de nuestro país^(10,14). Por ello no creemos conveniente recomendar un cambio en los protocolos de tratamiento antibiótico para infección invasiva meningocócica en nuestra zona.

La edad de distribución en este estudio es la considerada habitual para las infecciones por *N. meningitidis*. Esto limita los beneficios de la vacuna meningocócica disponible, compuesta de polisacáridos de serogrupos A,C,Y y W 135, con la que no

todos los casos se pueden prevenir por vacunación general, ya que el polisacárido del grupo C no es inmunogénico en niños menores de 2 años⁽²⁶⁾. Todo ello ha llevado a no ser recomendada dentro de los programas rutinarios de inmunización⁽²⁷⁾, aunque si ante brotes epidémicos, viajes a zonas endémicas o personas con deficiencia de factores de complemento o ausencia anatómica o funcional del bazo⁽²⁸⁾.

Actualmente se están realizando ensayos, tanto en adultos como en niños menores de 2 años, de una vacuna meningocócica conteniendo polisacáridos de los grupos A y C conjugada a proteína CRM 197^(29,30). Si esta vacuna probara ser segura e inmunogénica, podríamos prevenir la mayoría de casos de infección debida al grupo C. En nuestro caso esto hubiera supuesto un 47% de casos potencialmente evitables.

Concluimos que en nuestro medio parece detectarse un cambio en la distribución de serogrupos de *N. meningitidis* por incremento del serogrupo C, manteniéndose la incidencia del serogrupo B, así como una modificación de su sensibilidad a antibióticos, aislándose cepas moderadamente resistentes a la penicilina. Estos hallazgos no nos permiten sugerir modificaciones terapéuticas, aunque si obligan a realizar estudios de sensibilidad de todos los aislamientos clínicos de esta bacteria, ya que podrían aparecer resistencias y fracasos terapéuticos ante los que deberíamos estar prevenidos.

Agradecimientos

Los autores agradecen su trabajo al Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo, de Majadahonda (Madrid).

Bibliografía

- 1 Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Meningitis Bacteriana en la Comunidad de Madrid (1992-1994). *Bol Epidemiol de Madrid* 1996;**4**:3-26.
- 2 Sinclair F, Skeoch C, Hallworth D. Prognosis of meningococcal septicemia. *Lancet* 1987;**2**:38.
- 3 Saez Nieto JA, Fontanals D, García de Jalón J. *Neisseria meningitidis* strains with increase of penicillin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiol Infect* 1987;**99**:463-469.
- 4 Van Esso D, Fontanals D, Uriz S, Morera M, Juncosa T, Latorre C, Duran M. *Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:438-439.
- 5 Juncosa T, Latorre C, Sanfeliu I, Fontanals D, Morera M. *Neisseria meningitidis* de baja sensibilidad a penicilina en 3 hospitales del área de Barcelona. *Rev Esp Microbiol Clin* 1990;**5**:24-28.
- 6 Sáez Nieto JA, Campos J. Penicillin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Spain. *Lancet* 1988;1452-1453.
- 7 Jones DM, Sutcliffe EM. Meningococci with reduced susceptibility to penicillin. *Lancet* 1990;**335**:863-864.
- 8 Botha P. Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa. *Lancet* 1988;**1**:54.
- 9 Riley G, Brown S, Krishnan C. Penicillin resistance in *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 1991;**324**:997.
- 10 Pérez Trallero E, Aldamiz Echeverría L, Pérez Yarza E. Meningococci with increased resistance to penicillin. *Lancet* 1990;**335**:1096.

- 11 Turner PC, Southern KW, Spencer NJ, Pullen H. Treatment failure in meningococcal meningitis. *Lancet* 1990;**335**:732-733.
- 12 Buck G, Adams M. Meningococcus with reduced susceptibility to penicillin isolated in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:156-157.
- 13 Pérez Díaz L, Pablos Gómez M, Lezaun Burgu M, Oniquirlena M, Abasolo Olivares N, Martínez Ayúcar M. Meningitis y/o sepsis bacteriana en niños. Etiología y resistencias. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:39-41.
- 14 Campos J, Trujillo G, Seuba T, Rodríguez A. Discriminative criteria for *Neisseria meningitidis* isolates that are moderately susceptible to penicillin and ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;**36**:1028-1031.
- 15 Loughlin A, Marchant C, Lett SM. The changing epidemiology of invasive bacterial infections in Massachusetts children 1984 through 1991. *Am J Public Health* 1995;**85**:392-394.
- 16 Whalen CM, Hockin J, Ryan A, Ashton F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995;**273**:390-394.
- 17 Fogarty J, Keane CT, Carrol R, Byrne M, Moloney AC. Meningococcal disease in childhood study in Ireland. *J Infect* 1994;**28**:199-207.
- 18 Riordan FA, Marzouk O, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Mortality from group C meningococcal disease: a case for a conjugate vaccine?
- 19 Thomson A, Sills J, Hart A. Validation of the Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score: A 10 years retrospective survey. *Crit Care Med* 1991;**19**:26-30.
- 20 Sáez Nieto J, Marcos C, Casal J. Infección meningocócica. Resultados del Laboratorio de Referencia de Meningococos. Años 1978-1987. *Bol Epidemiol Sem* 1988;**1819**:241-242.
- 21 Uriz S, Pineda V, Grau M et al. *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: observations in 10 children. *Scand J Infect Dis* 1991;**23**:171-174.
- 22 Pérez Trallero E, Muñoz Baroja I, Anasagasti Y, Idígoras P, Pérez Yarza E. Penicillin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Spain. *Lancet* 1988;**1**:1453.
- 23 Pérez Trallero E, García Arenzana J, Ayestarán I, Muñoz Baroja I. Comparative activity in vitro of 16 antimicrobial agents against penicillin susceptible meningococci with diminished susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;**33**:1622-1623.
- 24 Berrón S, Vázquez J. Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship? *Clin Infect Dis* 1994;**18**:161-165.
- 25 Miguel Ordaz MV, Menéndez Rivas M, Vila Dupla S y Vázquez Cano JA. Cambios en meningitis purulentas pediátricas. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:329-332.
- 26 Reingold AL, Broone CV, Hightower AV, Ajello GV et al. Age-specific differences in duration and clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine. *Lancet* 1985;**2**:114-118.
- 27 Galazka A. Meningococcal disease and its control with meningococcal polysaccharide vaccines. *Bull of the WHO* 1982;**60**:1-7.
- 28 Riero FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:643-657.
- 29 Anderson EL, Bowers T, Minks CM et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994;**62**:3391-3395.
- 30 Tumasi PA, Kunah S, Leach A et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis* 1995;**171**:632-638.