

Neisseria meningitidis con moderada sensibilidad frente a penicilina y ampicilina

J.L. Quiles Durá, C. Rico Urios, E. Climent Forner, E. Fuentes Campos, G. Royo García, F. Vargas Torcal

Resumen. Se revisaron 38 pacientes (31 niños y siete adultos) con infección meningocócica (sepsis y/o meningitis). El serogrupo aislado más frecuentemente fue el B (44,7%) seguido del C (31,6%). Un 52,6% de las cepas fueron moderadamente sensibles a la penicilina G (91,6% si consideramos sólo los serogrupos C), mientras que un 76,3% lo eran a la ampicilina (91,6% para el serogrupo C). No existían resistencias frente a cefotaxima ni cloranfenicol. Aunque los pacientes con cepas moderadamente sensibles en los que se utilizó penicilina G evolucionaron satisfactoriamente (concentración mínima inhibitoria 0,12-0,5 µg/ml), la posible aparición de cepas más resistentes y/o productoras de beta-lactamasas hace que consideremos a la cefotaxima como antibiótico de elección hasta disponer del correspondiente antibiograma.

An Esp Pediatr 1997;46:325-327.

Palabras clave: Meningococia; *Neisseria meningitidis*; Resistencia moderada a penicilina G.

NEISSERIA MENINGITIDIS STRAINS WITH DECREASED SUSCEPTIBILITY TO PENICILLIN AND AMPICILLIN

Abstract. Thirty-eight patients (31 children and 7 adults) with meningococcal infection (sepsis and/or meningitis) were studied. The strain most frequently isolated was B (44.7%), followed by C (31.6%). Of the strains isolated, 52.6% were moderately resistant to penicillin (91.6% if only strain C was considered). No resistance to cephalexin or chloramphenicol was found. Even though patients with moderately resistant strains treated with penicillin G evolved satisfactorily (minimum inhibitory concentrations 0.12-0.50 µg/ml), the possible appearance of more resistant strains and/or of strains that produce beta-lactamase leads us to the conclusion that cephalexin is the treatment of choice until an antibiogram is available.

Key words: Meningococcal disease. *Neisseria meningitidis*. Penicillin G-decreased susceptibility

Introducción

Desde el inicio de la utilización de los antibióticos comienzan a aparecer resistencias bacterianas; son más frecuentes en niños y están en clara relación con el uso masivo de los diferentes antimicrobianos. Pueden deberse a la producción de beta-lactamasas por recombinación de plásmidos y transferencia genética, o bien, a alteraciones que implican una reducción en la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) por incorporación de material genético (especies de *Neisserias* comensales)⁽¹⁾. La primera posibilidad es poco frecuente en el caso de *Neisseria meningitidis* (Nm); hemos encontrado seis casos descritos a partir de 1983, tres de ellos en España⁽²⁻⁵⁾; la concentración mínima inhibitoria (CMI) osciló entre ocho y cifras mayores de 256 µg/ml. La resistencia parcial de Nm a la penicilina mediada por alteraciones en las PBP, ha sido referida sólo en algunos países como Sudáfrica⁽³⁾, Gran Bretaña⁽⁶⁻⁹⁾ y Argentina⁽¹⁰⁾. En España el primer aislamiento se produce en octubre de 1985⁽¹¹⁾, apreciándose un incremento constante en años posteriores⁽¹²⁻¹⁵⁾. Durante 1990 el 46% de las cepas remitidas al Centro de Referencia para meningococos del CNMVI de Majadahonda se mostraron moderadamente sensibles (MS) a penicilina⁽¹⁴⁾. Los últimos datos disponibles⁽¹⁶⁾ elevan las tasas de serogrupos MS hasta el 48,4%. La CMI osciló en estos casos entre 0,12-1,0.

La presente revisión pretende valorar la situación actual en nuestro medio y la posible necesidad de cambiar la actitud terapéutica inicial.

Material y métodos

Hemos realizado el estudio en 38 enfermos con infección meningocócica (22 varones y 16 mujeres) ingresados en nuestro hospital durante el período 1992-1994.

La identificación de las cepas de Nm se realizó según metodología estándar (*Neisseria* 4-N Diagnostics Pasteur Sanofi ref. 53740). El serogrupo se determinó por aglutinación con antiseros comerciales (Difco: *N. meningitidis* antisero set A-D ref. 2233-32). Para el estudio de la sensibilidad a la penicilina, y como técnica de despistaje, se utilizó un disco con 1 µg de oxacilina. Las cepas con un halo de inhibición ≥ 11 mm se consideraron sensibles⁽¹⁷⁾ y con halo ≤ 10 mm MS. La CMI se realizó en paneles comercializados por PASCO (Difco). Se utilizaron los criterios de interpretación de sensibilidad de NCCLS (MS para penicilina y ampicilina corresponden a una CMI = 0,12-1,0).

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elche. Elche.
Correspondencia: José Luis Quiles Durá. Servicio de Pediatría. H.G.U. de Elche C/ Huertos y Molinos, s/n. 03202 Elche.
Recibido: Marzo 1996
Aceptado: Agosto 1996

Tabla I *N. meningitidis*. Sensibilidad antibiótica

Serotipo	Nº (%)	Penicilina S	Nº (%) MS	Ampicilina S	Nº (%) MS	Clor/Rifam/Cefot. Nº (%) S
Grupo B	17 (44,7)	13 (76,5)	4 (23,5)	7 (41,2)	10 (58,8)	17 (100)
Grupo C	12 (31,6)	1 (8,3)	11 (91,6)	1 (8,3)	11 (91,6)	12 (100)
No tipable	9 (23,7)	4 (44,4)	5 (55,6)	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (100)
Total	38 (100,0)	18 (47,4)	20 (52,6)	9 (23,7)	29 (76,3)	38 (100)

Todas las cepas fueron remitidas al CNMVI de Majadahonda, confirmándose su identificación y sensibilidad.

Resultados

En todos los casos se aisló Nm de sangre y/o LCR. De los 38 pacientes estudiados, 9 (23,7%) presentaron sepsis, 8 (21%) meningitis y 21 (55,2%) ambos procesos simultáneamente. Treinta y uno eran menores de 14 años (84,2%) y siete (18,8%) adultos. La edad osciló entre dos meses y 73 años (media, 9 años y 6 meses). El serogrupo aislado con más frecuencia sigue siendo el B (44,7%), seguido del C (31,6%); un 23% fueron no tipables. Respecto a la sensibilidad, encontramos que un 52,6% (20/38) de las cepas son MS a la penicilina G (91,6% si consideramos el serogrupo C aisladamente), mientras que un 76,3% (29/38) lo son a la ampicilina (91,6% para el serogrupo C). No detectamos resistencias frente a cefotaxima, cloranfenicol ni rifampicina (Tabla I).

Discusión

La penicilina es el antimicrobiano preferido para el tratamiento de las infecciones producidas por Nm; el meningococo ha mostrado reiteradamente su buena respuesta y sensibilidad a este antibiótico. En los últimos años, no obstante, estamos asistiendo a un incremento importante en el aislamiento de cepas MS a la PNG y sobretodo a la ampicilina. Tal resistencia es gradual y está mediada por la aparición de PBP alteradas⁽²⁾. Es más frecuente en niños que en adultos y está en relación con la amplia utilización de beta-lactámicos en nuestro país⁽¹⁸⁾.

La existencia de un 52,6% de aislamientos MS a PNG y un 76,3% a la ampicilina en nuestra zona de cobertura sanitaria son ligeramente superiores a las referidas por otros autores^(11,14,16) y francamente preocupantes en el caso del serogrupo C que alcanza hasta el 91,6% para ambos antibióticos.

Aunque el serogrupo B sigue siendo prevalente, existe un aumento progresivo del C^(15, 19), como se ha observado en otros países de características epidemiológicas similares al nuestro; en el presente estudio esta cepa representa un 27,3% en 1992 frente a un 36,4% el 1994.

No se detecta en estos momentos resistencia a cefotaxima, cloranfenicol ni rifampicina como se ha descrito en otras zonas⁽²⁰⁻²¹⁾.

A la vista de la frecuencia de portadores humanos de meningococos en la orofaringe, entre 5,3 y 6,4%/22-23) y hasta un 10% en algunas zonas de nuestro país⁽²⁴⁾, el enorme uso de penicilinas en la comunidad durante muchos años y los bajos ni-

veles de penicilina en la saliva resulta quizá sorprendente que la resistencia del meningococo a la PNG haya tardado tanto en aparecer. Los primeros gonococos resistentes a la penicilina aparecieron en 1958, mientras que los primeros neumococos lo hicieron en 1977.

El porcentaje de resistencias encontradas, el aumento de los aislamientos del serogrupo C, junto con la buena tolerancia y excelente actividad de la cefotaxima frente a Nm hace que consideremos a este antibiótico como de elección hasta disponer del antibiograma correspondiente. En este sentido se han manifestado otros autores con anterioridad^(14, 25, 26). A pesar de ello, dada la rareza de cepas productoras de beta-lactamasas, pensamos que puede ser correcto seguir tratando las infecciones por Nm con PNG a dosis elevadas. Tres de nuestros aislamientos MS a penicilina G (CMI: 0,12-0,5 µg/ml) que fueron tratados con ella tuvieron una evolución satisfactoria. La buena respuesta a la terapia en estos casos puede ser atribuida al hecho de que tras la administración de PNG (250.000 U/kg/día) se consiguen concentraciones medias en LCR de aproximadamente 0,8 µg/ml⁽²⁷⁾. Otros autores recomiendan utilizar dosis de penicilina entre 500.000 y 1.000.000 de U/kg/día en pacientes pediátricos para conseguir CMI seguras^(11, 28).

Bibliografía

- 1 Spratt BG, Yang QY, Jones DM, Hutchinson A, Braunigan JA, Dowson CG. Recruitment of a penicillin-binding protein gene from *Neisseria flavescens* during the emergence of penicillin resistance in *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;**86**:8988-8992.
- 2 Dillon JR, Pauza M, Yeung K-H. Spread of penicillinase producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1983;779-781.
- 3 Botha P. Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in South Africa. *Lancet* 1988;i:54.
- 4 Roy C, Tirado M, Reig R y cols. Actividad betalactamasa de tipo TEM en una cepa de *Neisseria meningitidis*. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1989;7:206-209.
- 5 Benlloch MJ, Llobat T, Paricio JM y cols. Aislamiento de dos cepas de *Neisseria meningitidis* grupo C productoras de beta-lactamasa. *Bol Soc Val Pediatr* 1994;**14**:53.
- 6 Turner A, Jephcott AE, Gough KR. Tetracycline resistant meningococci. *Lancet* 1988;i:1454.
- 7 Sutcliffe EM, Jones DM, El-Sheikh S y cols. Penicillin-insensitive meningococci in the UK. *Lancet* 1988;i:657-658.
- 8 Sprott MS, Kearns AM, Field JM. Penicillin-insensitive *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988;i:1167.

- 9 Turner PC, Southern KW, Spencer NJB, Pullen N. Treatment failure in meningococcal meningitis. *Lancet* 1990;**335**:732-733.
- 10 Lopardo HA, Santander C, Ceinos MC, Rubaglio EA. Isolation of moderately penicillin susceptible strains of *Neisseria meningitidis* in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;**37**:1728-1729.
- 11 Sáez-Nieto JA, Fontanals D, García de Jalón J y cols. Isolation of *Neisseria meningitidis* strains with decrease of penicillin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiol Infect* 1987;**99**:463-469.
- 12 Van Esso D, Fontanals D, Uriz S y cols. *Neisseria meningitidis* strains with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J*, 1987;**6**:438-439.
- 13 Sáez Nieto JA, Campos J. Penicillin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Spain. *Lancet* 1988;**i**:1452-1453.
- 14 Sáez Nieto JA, Vázquez JA, Marcos C. Meningococci moderately resistant to penicillin. *Lancet* 1990;**i**:54.
- 15 Montes I, Rodríguez J, Fernández JL, García MJ. Infección meningocócica por serogrupo C. *Enf Infect y Microbiol Clin* 1992;**10**:78.
- 16 Campos J, Trujillo G, Seuba T, Rodríguez A. Discriminative Criteria for *Neisseria meningitidis* Isolates that are Moderately Susceptible to Penicillin and Ampicillin. *Antimicrob Agents Chemoter* 1992;**36**:1028-1031.
- 17 Jackson MA, Shelton S, Nelson JD, McCracken GH. Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1984;**3**:129-132.
- 18 Liñares J. *Streptococcus pneumoniae*: Resistencia a los antibióticos. *II Jornadas de Actualización en Infecciones Pediátricas*, Segovia, 1995; 3-6.
- 19 Fernández Epifanio JL, Montes Martínez I, Agulla Budiño A, Bazán Mateos G. Epidemia de infección meningocócica por serogrupo C. *An Esp Pediatr* 1994;**40**:27-28.
- 20 Yagupsky P, Ashkenazi S, Block C. Rifampicin-resistant meningococci causing invasive disease and failure of chemoprophylaxis. *Lancet* 1993;**341**:1152-1153.
- 21 Jones DM, Kaczmarek EB. Meningococcal infections in England and Wales: 1991. *Commun Dis Rep* 1992;**2**:61-63.
- 22 Kremastinou J, Blackwell C, Tzanakaki G, Kallergi C, Elton R, Weir D. Parental smoking and carriage of *Neisseria meningitidis* among Greek schoolchildren. *Scand J Infect Dis* 1994;**26**:719-723.
- 23 Weis N, Lind I. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* before and after treatment of meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1994;**41**:339-342.
- 24 Fontanals D, Van Esso D, Pons I y cols. Estudio de la prevalencia de *Neisseria meningitidis* y su resistencia a la penicilina en la población de Cerdanyola (Barcelona). *Enf Infect y Microbiol Clin* 1992;**10**:79.
- 25 Cherubin CE, Eng RHK, Norrby R y cols. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:1478-1482.
- 26 Abadi FJR, Yakubu DE, Pennigton TH. Antimicrobial susceptibility of penicillin-sensitive and penicillin-resistant meningococci. *J Antimicrobial Chemoter* 1995;**35**:687-690.
- 27 Hieber JP, Nelson JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 1977;**297**:410-413.
- 28 Riverola AT, Campos J, Monsó G, Roca J, Trujillo G, García-Tonel S. Low level penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* as a cause of meningitis. *IXth Annu Meet Eur Soc Pediatr Infect Dis* 1991; Abstr 84.