

## FRACASO DEL TRATAMIENTO CON PENICILINA EN UN CASO DE MENINGITIS POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

LETICIA BARDI<sup>1</sup>, ADELINA BADOLATI<sup>1</sup>, ALEJANDRA CORSO<sup>2</sup>, M. ALICIA ROSSI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clínica Modelo de Morón; <sup>2</sup> Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán, Buenos Aires

**Resumen** *Neisseria meningitidis* fue considerada hasta 1985 como uniformemente sensible a penicilina (Concentración inhibitoria mínima, C.I.M.,  $\leq 0,06$  mg/L), y la mortalidad relacionada con meningitis meningocócica ha sido baja. En los últimos años se han aislado cepas moderadamente sensibles a penicilina (C.I.M.: 0,12-1 mg/L) en España, Inglaterra, Sudáfrica, Estados Unidos y Argentina. Se presenta el caso de un joven de 16 años de edad que se interna con diagnóstico de meningitis meningocócica, obteniéndose líquido cefalorraquídeo con cultivo positivo para *Neisseria meningitidis* grupo C. Se inicia tratamiento con penicilina G (300.000 UI/Kg). A los tres días de tratamiento se efectúa una nueva punción lumbar, obteniéndose desarrollo de *N. meningitidis* grupo C. La C.I.M. demostró que el germen era moderadamente sensible a penicilina, probablemente debido a modificaciones en las proteínas ligadoras de penicilina. Se cambia el esquema antibiótico a ceftriaxona (50 mg/Kg). El paciente fue dado de alta, sin secuelas neurológicas, después de 14 días de tratamiento endovenoso. Este caso ilustra de qué manera, pequeños cambios en la sensibilidad de *N. meningitidis* pueden ser clínicamente significativos.

La meningitis por meningococo es una entidad clínica que afecta principalmente a niños y adolescentes, y que puede en ocasiones ser fatal. A fines de la década del 80 y principio de la siguiente fueron descritos en España casos de meningitis por meningococo con sensibilidad ligeramente disminuida a penicilina, con concentración inhibitoria mínima (C.I.M.) entre 0,12 y 1,0 mg/L, sólo 2 a 17 veces mayor que en los aislamientos completamente sensibles (C.I.M.  $\leq 0,06$  mg/L)<sup>3, 14</sup>. Posteriormente se describieron casos semejantes en Inglaterra, Sudáfrica, Estados Unidos y Argentina<sup>1, 10, 16</sup>. Los pacientes habían sido tratados con ampicilina, cefalosporinas de tercera generación o con dosis máximas de penicilina, y no se observaron fracasos terapéuticos que

puedan ser atribuidos a los cambios en la sensibilidad de este agente etiológico<sup>10, 12, 14, 15</sup>.

Se presenta un caso de meningitis tratado inicialmente con la dosis de penicilina usualmente recomendada (no máxima) en el que se aísla *N. meningitidis* con sensibilidad moderada a penicilina.

### Caso Clínico

Ingres a la Unidad de Terapia Intensiva un paciente varón de 16 años por presentar intensa cefalea, hipertermia de 24 horas de evolución, y petequias en tórax y miembros. El paciente se presenta febril, con excitación psicomotriz, desorientación auto y alopsíquica y signos meníngeos positivos, sin déficit motor.

Se efectúa punción lumbar al ingreso, y el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra: glucosa 76 mg% (glucemia de 200 mg%), cloruros 880 mEq/L, proteínas 95 mg% y 60.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (80% de neutrófilos). La determinación de antígenos solubles por coagulación (Slidex Meningit Kit 5 - Biomerieux) resulta positiva para *Neisseria meningitidis* grupo C. La coloración de Gram muestra regular cantidad de diplococos gram negativos

Recibido: 15-XII-1993

Aceptado: 4-V-1994

Trabajo realizado por residentes y subvencionado por la Medicina.

Dirección postal: Dra. Leticia Bardi, Gelly y Obes 562, 1706 Villa Sarmiento-Haedo, Argentina.

intra y extracelulares, y se observa abundante desarrollo de *Neisseria meningitidis* en medios de cultivo. Los hemocultivos seriados (3 muestras) y el urocultivo son negativos, mientras que el resto de los exámenes complementarios son normales. Se inicia tratamiento con penicilina G sódica 300.000 UI/Kg y dexametasona 0,6 mg/Kg. A las 72 hs de tratamiento persiste con opistótonos, mientras que el resto del examen físico es normal. Se efectúa una segunda punción lumbar y se obtiene líquido turbio, con 950 leucocitos/mm<sup>3</sup> (90% de neutrófilos), glucosa 37 mg% (glucemia 100 mg%) y proteínas 90 mg%. No se observan gérmenes en el examen directo con coloración de Gram, pero los cultivos son positivos para *Neisseria meningitidis* grupo C. Ante la presencia de desarrollo bacteriano se decide cambiar el esquema antibiótico a ceftriaxona 50 mg/Kg. La determinación de la C.I.M. por macrodilución en caldo Mueller Hinton, según normas del NCCLS<sup>11</sup> clasificó al aislamiento como moderadamente sensible a penicilinas, según los siguientes resultados:

C.I.M. penicilina: 0,5 mg/L.

C.I.M. ampicilina: 0,25 mg/L

C.I.M. ceftriaxona: 0,0003 mg/L

No se observaron halos de inhibición por el método de difusión por discos recomendado por Campos y col.<sup>4,5</sup>, utilizando agar Mueller Hinton adicionado con 5% de sangre de carnero y discos de penicilina (2UI) y oxacilina (1µg), clasificando también a la cepa como moderadamente sensible a penicilina.

La detección de betalactamasas con Nitrocefín (cefalosporina cromogénica-Oxoid) dió resultado negativo.

Se decide descartar que la penicilina utilizada tuviera actividad biológica inadecuada. Los resultados de valoración de la misma realizados por el Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, y dos laboratorios privados, mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC), resultaron similares y correspondieron a la potencia esperada. Una tercera punción lumbar al octavo día de tratamiento muestra los siguientes resultados: glucosa 63 mg% (glucemia 90 mg%), proteínas 40 mg%, leucocitos 100/mm<sup>3</sup> (55% de neutrófilos), y cultivos negativos.

El paciente es dado de alta a los 14 días de tratamiento, en buena situación clínica y sin secuelas neurológicas.

## Discusión

El mecanismo de resistencia postulado en cepas con moderada sensibilidad a penicilina, estaría relacionado con alteraciones en la afinidad de una de las tres proteínas ligadoras de penicilina (P.L.P.) que presenta la especie, la P.L.P.2. Esto ocurriría probablemente, por adquisiciones suce-

sivas de material genético proveniente de neisserias saprófitas con resistencia de bajo nivel a penicilina, siendo previsible una evolución hacia mayores niveles de resistencia en el futuro<sup>2,3,14</sup>.

Muy ocasionalmente se han descripto también, aislamientos con altos niveles de resistencia a betalactámicos, por producción de betalactamasas<sup>6,7</sup>.

Un relevamiento realizado por el *National Center for Disease Control* (CDC) de EUA encontró en 1991, que sólo tres aislamientos sobre ochenta presentaban moderada sensibilidad a penicilina (CIM: 0,125 mg/L), y considera incierto el significado clínico de las infecciones causadas por estos microorganismos, e innecesaria su búsqueda en forma rutinaria<sup>9</sup>.

Por su parte, España, que en 1985 presentaba una incidencia del 0,4%, ha llegado en 1990 al 46%, y existen informes de hasta 50% en 1992<sup>13</sup>.

La dosis de penicilina utilizada en este caso (300.000 UI/Kg) es la recomendada frente a meningococos sensibles (C.I.M. ≤ de 0,06 mg/L) pero la falta de negativización temprana de los cultivos y la persistencia de algunos signos clínicos de enfermedad advierten sobre la conveniencia de un cambio en la conducta terapéutica, ante la posibilidad de una infección por *Neisseria meningitidis* moderadamente sensible a penicilina. Según la experiencia española, la utilización de altas dosis de penicilina (500.000 a 1.000.000 UI/Kg) ha sido útil en el tratamiento de meningitis pediátricas<sup>5</sup>. La concentración en L.C.R. de 0,8 mg/L<sup>8</sup>, supera 25 veces la C.I.M. usual de meningococos sensibles. En el caso de moderada susceptibilidad, esta concentración supera sólo dos o tres veces la necesaria para inhibir el desarrollo bacteriano. Por otra parte, la cefotaxima alcanza una concentración de C.I.M. entre 2 y 6 mg/L en LCR, superando en más de 6000 veces la CIM.

Hasta el momento no se han descripto fracasos terapéuticos ante estas cepas, si se utilizan altas dosis de penicilina o ceftriaxona. Sin embargo es preciso aclarar que sólo en España existen informes sobre pacientes tratados con altas dosis.

En nuestro medio se sigue utilizando la dosis de 300.000 UI/Kg en el tratamiento inicial. Por lo tanto sería útil verificar la C.I.M. de *N. meningitidis* si se observa falla de respuesta terapéutica o fal-

ta de negativización de los cultivos, pues se podría estar en presencia de gérmenes moderadamente sensibles.

De confirmarse los resultados preliminares obtenidos en el Instituto Nacional de Microbiología (datos no publicados) que indican una incidencia cercana al 10% de aislamientos con sensibilidad moderada, debería considerarse también la incorporación de pruebas de sensibilidad para *Neisseria meningitidis* a la rutina del laboratorio. Por su parte, el laboratorio cuenta sólo con normatizaciones internacionalmente aceptadas para la determinación de la susceptibilidad de estos microorganismos por el método de dilución.

Campos y col. han propuesto un método de "screening" de difusión en agar con discos de oxacilina (1µg) y penicilina (2U) como indicativos de las sensibilidades a ampicilina y penicilina respectivamente, y de mayor aplicabilidad en el medio hospitalario<sup>4,5</sup>. Los resultados de estas pruebas, en este caso, correlacionaron adecuadamente con los observados por los métodos de dilución. Sin embargo, debido a los cuestionamientos planteados por otros autores<sup>17</sup> se requiere más experiencia para llegar a una conclusión definitiva.

## Summary

### *Failure of penicillin treatment in a case of Neisseria meningitidis meningitis*

Most *Neisseria meningitidis* are susceptible to penicillin with a minimal inhibitory concentration (MIC)  $\leq$  0,6 mg/L and mortality related to meningococcal meningitis has been low. In recent years, however, *N. meningitidis* moderately susceptible to penicillin (MIC 0,12-1 mg/L) has been isolated in South Africa, England, USA, and mainly Spain. We report a case of a 16-year old male patient, who was admitted with a diagnosis of meningitis. Because group C *N. meningitidis* was isolated from cerebrospinal fluid, the patient received 300.000 UI/Kg penicillin G. Seventy-two hours later, a new lumbar puncture was performed, and *N. meningitidis* was again isolated from culture. Beta-lactamase activity of the isolate was negative and MIC measurement showed that it was moderately susceptible to penicillin, probably due to modification of a penicillin binding protein. Penicillin G was then discontinued, and the patient was given 50 mg/Kg ceftriaxone. A third lumbar puncture performed on the eighth day af-

ter admission showed a negative bacteriological culture. The patient was discharged without neurological sequelae after 14 days of treatment. This case report shows that small changes in *N. meningitidis* sensitivity may be of clinical relevance.

## Bibliografía

1. Botha P: Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa. *Lancet* 1:54, 1988.
2. Campos J; Fusté C; Trujillo G; et al: Genetic diversity of penicillin resistant *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 166: 173, 1992.
3. Campos J: Genes en mosaico y sensibilidad moderada a penicilina en *Neisseria meningitidis* *Enf. Infec Microbiol Clin* 10:183, 1992.
4. Campos J, Mendelman P, Sako M, et al: Detection of relatively penicillin G resistant *Neisseria meningitidis* by disk susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1478, 1987.
5. 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* 36: 1028, 1992.
6. Dillon JR, Pauze M, Yeung KH: Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet* : 779, 1983.
7. Fontanals D, Pineda V, Pons I, Rojo JC: Penicillin-resistant betalactamase producing *Neisseria meningitidis* in Spain. *Eur J Clin Microb Inf Dis* 8:90, 1989.
8. Hieber JP, Nelson JD: A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *N Engl J Med* 297: 410, 1977.
9. Jackson L, Tenover F, Baker C, Weaver R, Wenger J: Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in selected areas of the United States. 33rd. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, 1993.
10. Lopardo H, Santander C, Ceinos M, Ruboglio E: Isolation of moderately penicillin susceptible strains of *Neisseria meningitidis* in Argentina. *Antimicrob, Agents Chemother* 37: 5, 1993.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 2nd edition, Approved standard M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1993.
12. Pérez Trallero E, García Arenzana JM, Ayestarán I, Muñoz Baroja I: Comparative activity in vitro of 16 antimicrobial agents against penicillin-susceptible meningococci and meningococci with diminished susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1622, 1989.
13. Sáez Nieto JA, Luján R, Berrón S. et al: Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5-year history (1985-1989). *Clin Infect Dis* 14: 394, 1992.

- 14. Sáez-Nieto JA, Luján R, Martínez Sáez JV, et al: *Neisseria lactamica* and *Neisseria polysaccharea* as possible sources of meningococcal betalactam resistance by genetic transformation. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2269, 1990.
- 15. Sáez-Nieto JA, Vázquez JA, Marcos C: Meningococci moderately resistant to penicillin. *Lancet* 336: 54, 1990.
- 16. Sutcliffe EM, Jones DM, El-Sheikh S, Percival A: Penicillin insensitive meningococci in the UK. *Lancet* 1: 657, 1988.
- 17. Tenover FC: Antimicrobial susceptibility testing of *Neisseria meningitidis*. *Clin Microbiol News* 15: 37, 1993.

*The most unhappy of all men is the man who cannot tell what he is going to do, who has got no work cut-out for him in the world, and does not go into it. For work is the grand cure of all the maladies and miseries that ever beset mankind, - honest work which you intend getting done.*

El más desdichado de los hombres es aquél que no puede decir qué es lo que hace, que no tiene ningún trabajo suyo en este mundo, y que no lo busca. Porque el trabajo es la mejor cura para todos los males y las miserias de la humanidad, - trabajo decente, con la intención de llevarlo a cabo.

Thomas Carlyle (1795-1881)