

# Resultados de la vigilancia de laboratorio en meningitis bacteriana

## Ocho años de seguimiento

Edilma Jaramillo, Santiago Estrada, Lina Vélez

**Objetivos.** Conocer el comportamiento de la meningitis bacteriana (MB) en cuanto a la etiología, los grupos de edad más afectados y la sensibilidad de los principales gérmenes a los antibióticos de elección para su tratamiento.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo ambiperspectivo para el cual se tuvieron en cuenta los registros de laboratorio desde el año 1990 hasta 1997 y en un formulario se registraron los datos de edad de los pacientes, los gérmenes aislados y la sensibilidad de algunos de ellos a los antimicrobianos más utilizados para su tratamiento. El líquido cefalorraquídeo (LCR) se procesó siguiendo un protocolo estandarizado de laboratorio. A las cepas de *Streptococcus pneumoniae* se les probó la sensibilidad a la penicilina con discos de oxacilina y la sensibilidad por la técnica de Kirby-Bauer (KB). Al *Haemophilus influenzae* se le detectó la

presencia de  $\beta$  lactamasa por la técnica de la cefalosporina cromógena y adicionalmente se le determinó la sensibilidad por la técnica de KB.

**Resultados.** En total se diagnosticaron 451 MB. El principal agente fue la *Neisseria meningitidis* en 197 pacientes, luego el *H. influenzae* en 147, el neumococo en 62 y en el resto, otros gérmenes. El grupo más afectado fue el de menores de un año, en 29.2% de los casos. Veinte por ciento de los neumococos presentó sensibilidad intermedia a la penicilina G, 7.5% resistencia al cloranfenicol, 12.5% resistencia al trimetoprim sulfam (TMS) y 5% a la eritromicina. Respecto al *H. influenzae*, se detectó  $\beta$  lactamasa (+) en 2.27%, en 5.58% resistencia a la ampicilina, en 3.4% al cloranfenicol y en 9.09% al TMS.

**Conclusiones.** El meningococo fue la principal causa de MB. La enfermedad predominó en los menores de un año. La resistencia a los antimicrobianos se presentó en forma importante, tanto en las infecciones por neumococo como por *H. influenzae*.

Introducción a meningitis bacteriana (MB) desde su reconocimiento en 1805, hasta los inicios del siglo XX, fue considerada como una enfermedad fatal; posteriormente, con la introducción de los antibióticos se consideró curable (1-3). Sin embargo, la morbilidad y mortalidad de la enfermedad permanecen inaceptablemente altas (4). En un informe reciente, 61% de los infantes que sobrevivieron a una meningitis por bacilos Gram negativos, desarrollaron discapacidades y secuelas neurológicas (5). De 493 casos de MB en adultos se presentó una tasa de letalidad de 25% (6). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 1993 fallecieron en el mundo 2.4 millones de personas con diagnóstico de meningitis; 95% de ellas en los países en desarrollo (7). Teniendo en cuenta esta información, el grupo investigador desea mostrar la frecuencia de los agentes etiológicos responsables de la MB en un período

Lic. Edilma Jaramillo: Bacterióloga; Dr. Santiago Estrada: Especialista en Microbiología y Parasitología médicas; Lic. Lina Vélez: Enfermera Epidemióloga. Laboratorio Departamental de Salud Pública (LDSP). Oficina de Epidemiología Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Medellín.

de ocho años, y compararla con informaciones previas locales, nacionales e internacionales, así como discutir algunos aspectos de laboratorio sobre la sensibilidad de los microorganismos aislados, incluyendo la resistencia del neumococo a la penicilina.

#### Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, ambiperspectivo (retrospectivo-prospectivo), realizado en el Laboratorio Departamental de Salud Pública (LDSP) de la ciudad de Medellín, centro de referencia y de diagnóstico para el segundo y tercer niveles por la complejidad de las pruebas de laboratorio, las cuales incluyen: cultivos, identificación de cepas y pruebas de sensibilidad, realizadas éstas a las muestras de pacientes que padecen *enfermedades objeto de vigilancia epidemiológica y de impacto en la salud pública*, como es el caso de la MB. Se ofrece este servicio a la red de laboratorios del departamento de Antioquia, tanto de las empresas sociales del Estado (ESE), como de las entidades privadas que atienden este grupo de enfermos.

Para la recolección y envío de las muestras, el LDSP tiene un sistema establecido con la red de laboratorios, por medio del cual se envía el LCR en un lapso no mayor de dos horas, éste se recibe directamente en el laboratorio y se procesa de acuerdo con los protocolos establecidos. Si no se puede cumplir con este tiempo máximo de envío de la muestra, el LDSP tiene personal entrenado en los lugares remotos para hacer el Gram, sembrar el LCR en los medios correspondientes y enviarlo al LDSP

para la identificación de los gérmenes responsables.

Para la realización de este estudio se elaboró un protocolo de laboratorio para procesar el LCR, el cual incluye: coloración de Gram, cultivos en agar sangre de carnero, chocolate suplementado y un caldo de enriquecimiento. Todos los LCR se procesaron de la misma forma y se recogió la información a través de un formulario que permitió consignar los datos de edad de los pacientes (se incluyeron todos los pacientes a quienes se les diagnosticó MB), el germen aislado año a año y los resultados de las pruebas de sensibilidad. Para el *Haemophilus influenzae* se utilizó la técnica de Kirby-Bauer (KB) en el medio agar HTM® de la casa comercial Oxoid, con los sensibilizadores: ampicilina, cloranfenicol, ceftriaxona, trimetoprim-sulfametoxazol (TMS) y cefuroxima, y se realizó la prueba de  $\beta$  lactamasa por la técnica de la cefalosporina cromógena cefinasa de la casa comercial BBL. A las cepas de *Streptococcus pneumoniae* se les probó la sensibilidad a la penicilina con discos de oxacilina, la cual se informó como disminuida si el halo era menor o igual a 19 mm, y sensible con un halo mayor o igual a 20 mm. A todas las cepas aisladas, independientemente del resultado de la prueba de oxacilina, se les realizó la prueba de sensibilidad por la técnica de KB a los antimicrobianos: eritromicina, cloranfenicol, ceftriaxona, vancomicina y trimetoprim sulfam (TMS), con los sensibilizadores correspondientes. Las cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida se enviaron al Instituto Nacional de Salud (INS) para

prueba confirmatoria por la técnica de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). A todas las cepas de *N. meningitidis* se les practicó detección de la enzima  $\beta$  lactamasa por la técnica de la cefalosporina cromógena y se clasificó el serogrupo por la técnica de antiseros de la casa comercial BBL®.

#### Resultados

En la Tabla 1 se relacionan los gérmenes aislados en el período de 1990 a 1997, y los grupos etáreos más comprometidos. En total se aislaron 451 gérmenes distribuidos así: *N. meningitidis* en 197 pacientes, *H. influenzae* con 147 casos, *S. pneumoniae* en 62 pacientes y otros gérmenes menos frecuentes, los cuales se mencionan en la misma tabla. En cuanto a los grupos etáreos se observó que el grupo de menores de un año aportó el mayor número de casos de MB con 132 pacientes, seguido del de uno a cuatro años con 102. Los otros grupos se pueden ver en la Tabla 1.

En cuanto a la relación entre el agente etiológico y el grupo etáreo (Tabla 1), se aprecia que la *N. meningitidis* se presentó más frecuentemente en el grupo de 5 a 14 años con 65 casos (32,9%), seguido del de uno a cuatro años con 37 pacientes (18,7% de los casos totales de meningitis por meningococo). En cuanto al *H. influenzae*, éste se presentó principalmente en el grupo de menores de un año con 72 casos (48,9% de los pacientes en los que se aisló esta bacteria), seguido del grupo de uno a cuatro años en los cuales se presentaron 58 casos (39,4%). El *S. pneumoniae* se presentó en todos los grupos, pero predominó

Agentes	Grupos etáreos		< 1 AÑO		1 - 4 años		5 - 14 años		15 - 44 años		45 y + años		Sin dato		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
<i>N. meningitidis</i>	28	14,20	37	18,70	65	32,90	24	12,10	6	3,04	37	18,70			197
<i>H. influenzae</i>	72	48,90	58	39,40	8	5,40					9	6,10			147
<i>S. pneumoniae</i>	15	24,10	6	9,60	8	12,90	12	19,30	17	27,40	4	6,40			62
<i>S. aureus</i>	1	10,00			2	20,00	1	10,00			6	60,00			10
<i>Salmonella sp.</i>	1	16,60									5	83,30			6
<i>Enterococcus sp.</i>											4	100,00			4
<i>Pseudomonas sp.</i>											4	100,00			4
<i>K. pneumoniae</i>	4	100,00													4
<i>S. beta hemol. Grupo B</i>	5	100,00													5
<i>S. epidermidis</i>	1	50,00							1	50,00					2
<i>A. lowllii</i>									1	100,00					1
<i>E. coli</i>	4	100,00													4
<i>E. sakazakii</i>	1	100,00													1
<i>Moraxella sp</i>									1	100,00					1
<i>L. monocytogenes</i>			1	50,00					1	50,00					2
<i>S. beta hemol. Grupo C</i>									1	100,00					1
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>29,20</b>	<b>102</b>	<b>22,6</b>	<b>83</b>	<b>18,40</b>	<b>37</b>	<b>8,20</b>	<b>28</b>	<b>6,20</b>	<b>69</b>	<b>15,20</b>			<b>451</b>

Tabla 1. Etiología de la meningitis bacteriana por grupos de edad en el departamento de Antioquia Laboratorio Departamental de Salud Pública, años 1990-1997.

en los mayores de 45 años con 17 casos (27,4%), seguido del grupo de menores de un año con 15 pacientes (24,1%).

Los bacilos Gram negativos se presentaron todos en el grupo de menores de un año y en los mayores de 45.

El programa de vigilancia de la sensibilidad del *S. pneumoniae* a la penicilina se empezó en 1994; en ocho de las 40 cepas probadas (20%), se detectó disminución de la sensibilidad a la penicilina. Estas cepas se remitieron al Instituto Nacional de Salud de Colombia para definir la resistencia, la cual se informó como intermedia a la penicilina G con concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0.1 a 1 µg/π1. En cuanto al resto de antimicrobianos, tres cepas (7,5%) fueron resistentes al cloranfenicol, dos (5%) a la eritromicina, y cinco (12,5%) al TMS. Todas las ce-

pas fueron sensibles a los demás antibióticos probados (ceftriaxona y vancomicina).

La vigilancia de la sensibilidad del *H. influenzae* a los diferentes antibióticos se inició también en 1994 en el medio HTM, en un total de 88 cepas, que fueron sensibles al ceftriaxona y la cefuroxima. En cuanto a la resistencia, cinco (5,58%) lo fueron a la ampicilina, ocho (9,09%) al TMS y tres (3,4%) al cloranfenicol. La enzima β lactamasa se detectó en dos cepas (2,27%). En ninguna cepa de *N. meningitidis* se detectó la enzima β lactamasa; 97% de las cepas se clasificaron como meningococo del serogrupo B y el resto del C.

#### Discusión

En cuanto a la etiología de la MB, la *N. meningitidis* ocupó el primer lugar, seguida por el H.

*influenzae* y después el *S. pneumoniae* (Tabla 1), situación que no ha cambiado en nuestro medio según una publicación nuestra reciente (8). En otros países como Estados Unidos, aunque éstos también sean los principales agentes responsables de la MB, el orden de frecuencia es diferente; se informa primero el *S. pneumoniae*, luego el *H. influenzae* y por último la *N. meningitidis* (9). Situación que cambia de acuerdo con los grupos de edad. Es así como el *H. influenzae* ocupó el primer lugar en los menores de cinco años, y permanece sin modificación con respecto a nuestro estudio previamente publicado (8), lo mismo que el de Urbina D y col (10). Pero en los países desarrollados es diferente, ya que el *H. influenzae* es desplazado por el *S. pneumoniae*, debido posiblemente al impacto logrado por la

vacuna para el *H. influenzae* tipo b (9, 11).

En el grupo de menores de un año, aunque en el trabajo no se discriminaron los recién nacidos, predominaron los bacilos Gram negativos; el *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) fue exclusivo de este grupo y no se presentó ningún caso de *Listeria monocytogenes*. Esta última sólo se presentó en dos pacientes, una en el grupo de 45 o más años y el otro en el grupo de uno a cuatro años. Los resultados en el grupo de 45 y más años son semejantes a lo informado por Segreti J. en su revisión reciente.

La *N. meningitidis* se presentó en todos los grupos de edad, con mayor frecuencia en el de 5 a 14 años, predominando el serotipo B (Tabla 1). Este hallazgo es constante en nuestra región (7, 8). En otros lugares la *N. meningitidis* es la tercera causa global de MB y en los Estados Unidos predomina el serotipo C (3, 9).

La resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina fue identificada a finales de la década de los 60 (12) y la meningitis debida a una de estas cepas se diagnosticó por primera vez en 1974 (13). Muchos países la informan como un fenómeno creciente (3), y en el nuestro (14) la resistencia es de 12% (9% con resistencia intermedia y 3% con resistencia total o alta) (15). Esta resistencia está mediada por cromosomas y se debe a que las proteínas que se unen a la penicilina (PBP) en la pared de la bacteria se modifican (14). Con respecto a los otros antibióticos es importante observar la presencia de cepas resistentes al cloranfenicol, creando la posibilidad de fra-

caso con esta droga, aspecto ya evaluado por otros (16).

Con respecto al *H. influenzae* tipo b (Hib), existen informes acerca de la producción de  $\beta$  lactamasa entre 10% y 40% de los aislamientos (17). Aunque nuestros resultados son inferiores a este intervalo, es importante resaltar que ya tenemos cepas  $\beta$  lactamasa positivas y algunas resistentes al cloranfenicol, lo que alerta sobre posibles fracasos con la asociación ampicilina-cloranfenicol para el tratamiento de la MB (4). En cuanto a otros patógenos menos frecuentes, es importante destacar la presencia de la *L. monocytogenes* que en nuestro estudio sólo se encontró en dos pacientes. Este microorganismo es según otros autores la tercera causa de MB del adulto adquirida en la comunidad, afectando a pacientes mayores, debilitados, inmunosuprimidos y al grupo de neonatos (9). Infortunadamente no fue posible conocer qué factores de predisposición existían en nuestros dos casos. En cuanto al tratamiento se recomienda la penicilina o la ampicilina con gentamicina, independientemente de la edad del paciente (4). Normalmente no hacemos pruebas de sensibilidad para *Listeria*. El serogrupo predominante de meningococo en nuestro medio fue el B, lo cual difiere de lo informado en los Estados Unidos, donde predomina el serogrupo C, seguido del B (9). La detección de la  $\beta$  lactamasa es recomendada por algunos autores (18, 19); aunque se sabe que la resistencia a la penicilina se puede dar por cromosomas y por plásmidos, se recomienda hacer CIM a la penicilina (9,20), prueba no implementada por nosotros todavía.

### Recomendaciones

Con estos resultados los autores proponen realizar una vigilancia permanente de todos los neumococos aislados en el LCR, utilizando como prueba de tamizaje el disco de oxacilina de 1  $\mu$ g y pruebas de resistencia a los antibióticos recomendados para su tratamiento. Adicionalmente, recomiendan la vigilancia del Hib para la detección de la enzima  $\beta$  lactamasa y estudiar su comportamiento frente a diversos antimicrobianos.

Los laboratorios de salud pública deben ser los centros de referencia y retroalimentación en estos programas de vigilancia para bacterias y enfermedades que afectan en forma de brotes a los grupos poblacionales.

Estos resultados se deben compartir con los demás países de América para desarrollar verdaderas redes de información, conocer y discutir con otros las experiencias del tratamiento y abordar el tema de la multiresistencia.

### Summary

**Objectives.** To find out characteristics of bacterial meningitis (BM) in regard to its causes, age groups and antimicrobial susceptibility of the most common organisms.

**Material and methods.** This is a retrospective-prospective descriptive study for which we used laboratory registries from 1990 through 1997; information obtained consisted of age, isolated bacteria and antimicrobial susceptibility to some antibiotics. Cerebrospinal fluid (CSF) was analysed in a standard fashion. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin (PNC) was measured by using oxacil-

lin discs by Kirby-Bauer method. Beta-lactamase produced by *Haemophilus influenzae* was measured using the technique of cromogeneous cefalosporin.

Results. There were 451 cases of BM. *Neisseria meningitidis* occurred in 197 patients, then 147 cases caused by *Haemophilus influenzae* and 62 cases of meningitis by *S. pneumoniae* and the rest by other bacteria. 29,2% occurred in children less than one year old. 20% of the Streptococci were moderately resistant to PNC, 7,5% were resistant to chloramphenicol, 12,5% resistant to thrimetroprim/sulfa (T/S) and 5% resistant to eritromicin. 2,27% of the *H. influenzae* produced  $\beta$ -lactamases, 5,58% were resistant to ampicillin, 3,4% resistant to chloramphenicol and 9,09% to T/S.

Conclusions. *N. meningitidis* was the most frequent pathogen found among this group. Antimicrobial resistance was important in both *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*.

## Referencias

- Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J Exp Med* 1913; **17**: 553-576.
- Scheid WM, Mandell GL. Sulfonamides and meningitis. *JAMA* 1984; **251**: 791-794.
- Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococci meningitis with sulfanilamide. *JAMA* 1937; **108**: 1407-1408.
- Quagliarello VJ, Scheid WM. Treatment of Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 1997; **336**: 708-716.
- Unhamand M, Mustafa MM, McCracken GH Jr., Nelson JD. Gram negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr* 1993; **122**: 15-21.
- Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ. et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 459 episodes. *N Engl J Med* 1993; **328**: 21-28.
- Vélez LM, Zapata LD. Epidemiología de la Meningitis Bacteriana *Boletín Epidemiológico de Antioquia* 1996; **XXI**: 297-302.
- Estrada S, Ospina S, Jaramillo E, Bustamante M, Gallego M, Montealegre NA. Resultados bacteriológicos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha clínica de meningitis bacteriana. *Acta Med Colomb* 1996. **21**: 1 IO-I 14.
- Sergeti J, Harris AA. Acute Bacterial Meningitis. In: Lutwick L.I. Infectious Disease Emergencies. *Infectious Disease Clinics of North America* 1996; **10**: 797-809.
- Urbina D, Mendoza M, Parra E, Flechas L, Young G. Etiología de las meningitis en dos hospitales de Cartagena y su relación con falciformia. *Acta Med Colomb* 1996; **21**: 115-121.
- Adams WG, Deaver KA, Cochi SI. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type B (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; **269**: 221-6
- Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; **12**: 264-265.
- Naraqi S, Kirkpatrick GP, Kabins S. Relapsing pneumococcal meningitis isolation of and organism with decreased susceptibility to penicillin G. *J Pediatr* 1974; **85**: 671-673.
- Trujillo H. Tratamiento de las infecciones por neumococo resistente a la penicilina. *Medicina UPB* 1997; **16**: 135-140.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Peter G, ed. 1997. Red book: Report of the Committee on infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: 410-419.
- Friedland IR, Kligman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992; **339**: 405-408.
- American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* Infectious In: Peter G; ed. 1997. Red book. Report of the Committee on Infectious Disease. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: 220-231.
- Gray LD, Fedorko D. Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; **5**: 130-145.
- Morello JA, Janda W, Bohnhoff M. *Neisseria* and *Branhamella*. In: Lennette E.H., Ralows A., Hausler W.J., Shadomy H, eds. Manual of Clinical Microbiology. Fourth ed. Washington DC: ASM; 1985: 175-192.
- Knapp JS, Rice RJ. *Neisseria* and *Branhamella*. In: Murray P.R., Baron E., Tenover F., Tenover R, eds. Manual of Clinical Microbiology. Sixth ed. Washington DC: ASM; 1995: 324-340.