

Susceptibilidad a agentes antimicrobianos de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas en portadores

Isabel Martínez, Dayamí García, Franklin Sotolongo, Mercedes Gutiérrez, Ivón Matute, Niury Núñez, Eddy Caro, Lucía Rodríguez, Mónica Ginebra, Iván Cuevas.

Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: isamartinez@finlay.edu.cu

Cuando se necesita conocer la susceptibilidad de *Neisseria meningitidis* (*Nm*) a las drogas antimicrobianas, se debe tener en cuenta que ésta se sitúa en un doble contexto: el relacionado con las drogas utilizadas en el tratamiento médico específico y el quimioprofiláctico, ambos con un mismo objetivo, la selección correcta del antimicrobiano *in vivo*. Esto obliga a estudiar de forma sistemática, la sensibilidad y resistencia de cepas aisladas en enfermos y portadores. Con el propósito de profundizar en el comportamiento de las cepas que circulan en Cuba actualmente, se realizó un estudio de susceptibilidad antimicrobiana a 90 cepas aisladas en portadores durante el primer semestre de 1998. Se utilizó el método de dilución en agar, determinando las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) a: penicilina, ampicilina, rifampicina, sulfadiazina sódica, cloranfenicol, ciprofloxacina, ceftriaxona y cefotaxima. Los resultados de *Nm in vitro* a estas tres últimas drogas se conocen por primera vez en nuestro país. Se realizó también la búsqueda de cepas productoras de β -lactamasa. Predominaron las cepas sensibles a penicilina (82,2%) y con susceptibilidad intermedia a ampicilina (57,8%), mientras que, a sulfadiazina sódica el 70% de las cepas resultaron resistentes. El 100% de las cepas fueron sensibles al resto de los antimicrobianos. Se presentan las CMI para cada droga y se relacionan las características fenotípicas de las cepas con los patrones de sensibilidad y resistencia a penicilina y sulfadiazina sódica. No se detectaron cepas productoras de β -lactamasa.

Palabras claves: *N. meningitidis*, sensibilidad, resistencia, antibióticos

Introducción

El único reservorio de *Nm* es la nasofaringe humana, conocida como la vía de transmisión de la enfermedad meningocócica (EM) a través de los portadores sanos, la erradicación de este microorganismo de la nasofaringe es una de las preocupaciones primordiales de acción sanitaria a tener en cuenta para romper la cadena de transmisión de esta enfermedad (1).

El estado de portador asintomático puede persistir años (25%), semanas o algunos meses (75%). Se cita que el número de portadores en períodos no epidémicos es aproximadamente de un 5%, éste puede aumentar del 20-25% en lugares endémicos y alcanzar el 90% en períodos epidémicos (2).

Se conoce poco sobre las causas que conducen al estado de portador, sólo en un pequeño número de éstos, *Nm* es capaz de alcanzar el torrente sanguíneo, provocar bacteriemia y/o llegar al sistema nervioso central (3).

Conocer los patrones de sensibilidad y resistencia de *Nm* a diferentes drogas antimicrobianas, obliga a estudiar de manera sistemática las cepas aisladas con el objetivo de establecer la selección correcta del antimicrobiano *in vivo*, ya sea con fines terapéuticos o profilácticos (4).

Hasta la década del 60, fecha en que describen las primeras cepas resistentes a sulfadiazina sódica, estas

drogas desempeñaron un papel decisivo en la profilaxis de la EM. Como consecuencia de la aparición y propagación de las cepas resistentes a las sulfamidas, rifampicina sustituyó a sulfadiazina sódica y demostró su eficacia para erradicar el estado de portador (5). No obstante, desde la década del 80 se reportan cepas resistentes a rifampicina (1). La emergencia de cepas con sensibilidad disminuida a estos quimioprofilácticos hizo que otras drogas se utilicen para este fin. Sin embargo, por los efectos secundarios que algunas provocan, limitan su administración (4).

El descubrimiento de penicilina, droga de elección en el tratamiento de la EM, abrió un nuevo campo de esperanzas en el tratamiento de esta patología. No obstante, desde los años 50 aparecen reportes de cepas "moderadamente resistentes". Esta observación ha ido en ascenso y se ha convertido en un hecho universal y creciente (6).

Tomando en consideración lo expuesto anteriormente, cabe esperar la aparición e incremento del número de cepas con resistencia más elevada y los correspondientes fracasos terapéuticos. Por este motivo, se determinó en cepas aisladas de portadores, la sensibilidad y resistencia antimicrobiana a ocho drogas de uso terapéutico y profiláctico, utilizando el método de dilución en agar y se relacionaron los resultados obtenidos en penicilina y sulfadiazina sódica con las características fenotípicas de las cepas. Se investigó también la presencia de cepas productoras de β -lactamasa.

Materiales y Métodos

Cepas: Se investigaron 90 cepas de *Nm* aisladas en el año 1998 a partir de portadores nasofaríngeos, recibidas en el Laboratorio de Microbiología de la Dirección de Asistencia Científico-Técnica Aplicada (DACTA) del Instituto Finlay.

Caracterización fenotípica: Se realizó por tinción de Gram, detección de las enzimas citocromo-oxidasa, catalasa, β -galactosidasa (ONPG), γ -glutamil-aminopeptidasa y la utilización de los azúcares glucosa,

maltosa, lactosa, sacarosa, fructosa y manitol. La seroagrupación se realizó por aglutinación en lámina portaobjetos con antisueros policlonales y para la identificación de los sero/subtipos se empleó un ELISA de células enteras con anticuerpos monoclonales (7).

Susceptibilidad antimicrobiana: Se utilizó el método de dilución en agar, según la metodología descrita por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS). A continuación se enumeran las drogas antimicrobianas, solventes y rangos de concentración ($\mu\text{g/mL}$) utilizados (8).

Drogas antimicrobianas	Solventes	Rangos ($\mu\text{g/mL}$)
Penicilina (PEN)	Agua	0,016-2
Ampicilina (AMP)	Agua	0,016-2
Sulfadiacina sódica (SU)	Agua	1-100
Rifampicina (RFA)	Metanol	0,008-8
Cloranfenicol (CMP)	Metanol	0,063-32
Ciprofloxacina (CP)	NaOH 0,1M	0,002-4
Ceftriaxona (CFTR)	Buffer fosfato 0,1M pH 6	0,002-4
Cefotaxima (CFTX)	Buffer fosfato 0,1M pH 6	0,002-4

El inóculo se obtuvo de un cultivo puro en AMH más suplemento; se incubó de 18-24 h de incubación a 37 °C en atmósfera húmeda con un 5% de CO₂. Previa comprobación de pureza, las colonias se resuspendieron en 4 mL de una solución buffer fosfato (PBS) estéril, pH 7,2, hasta lograr una turbidez equivalente al patrón 0,5 de McFarland. Ajustada la concentración del inóculo, éste se transfirió mediante un inoculador múltiple (Steers). Se incubó durante 18-24 h a 37 °C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂ y posteriormente se procedió a la lectura e interpretación de los resultados (8).

Interpretación: Se consideró como CMI, la menor dilución de la droga capaz de inhibir el crecimiento

bacteriano. Los criterios de sensible (S), susceptibilidad intermedia (SI) y resistente (R), se utilizaron de acuerdo con los rangos establecidos (8) (Tabla 1).

Determinación de β -lactamasa: Se realizó por el método iodométrico descrito por Dillon (9).

Controles de calidad: Se utilizaron las cepas de referencia *E. coli* ATCC 25922 y *S. aureus* ATCC 29213. En la detección de β -lactamasa se incluyeron las cepas WHO E y WHO A de *N. gonorrhoeae* como controles positivo y negativo respectivamente. Se emplearon también placas de AMH sin drogas antimicrobianas.

Tabla 1. Criterios de interpretación

Drogas antimicrobianas	Rangos ($\mu\text{g/mL}$)		
	S	SI	R
Penicilina	$\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$	0,125-0,5 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 1 \mu\text{g/mL}$
Ampicilina	$\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$	0,125-0,5 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 1 \mu\text{g/mL}$
Sulfadiacina sódica	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$	5-10 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 25 \mu\text{g/mL}$
Rifampicina	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$	2 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$
Cloranfenicol	$\leq 4 \mu\text{g/mL}$	8 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 16 \mu\text{g/mL}$
Ciprofloxacina	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$	2 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 4 \mu\text{g/mL}$
Ceftriaxona	$\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$	0,5-1 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 2 \mu\text{g/mL}$
Cefotaxima	$\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$	0,5-1 $\mu\text{g/mL}$	$\geq 2 \mu\text{g/mL}$

Resultados

Cuando se analizó la susceptibilidad de *Nm* (Gráfico 1) se detectó un predominio de cepas S a penicilina (82,2%) y un 17,8% con SI. Sin embargo, frente a ampicilina

dominaron las cepas con SI (57,8%) y no existieron cepas R a ambas drogas. No sucedió así al analizar los resultados frente sulfadiacina sódica, en esta droga, hubo un 70% de cepas resistentes y el resto resultaron

S (27,8%) y con SI (2,2%). El 100% de las cepas resultaron sensibles a las otras drogas investigadas.

Los Gráficos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9, muestran los porcentajes de susceptibilidad a cada droga, tomando en consideración las CMI's exhibidas para cada una de ellas.

Se deben resaltar los Gráficos 2 y 3. En el primero, se observa el predominio de cepas con CMI's a penicilina en el rango de 0,063 µg/mL (67,8%). Aunque no hubo cepas R, el 3,3% se inhibió a 0,5 µg/mL, cifra muy cercana a la concentración límite de resistencia para esta droga.

Al analizar el Gráfico 3 se destaca el predominio de cepas inhibidas por CMI's de ampicilina incluidas en el rango de

SI: 0,125 µg/mL (35,6%), 0,25 µg/mL (13,3%) y 0,5 µg/mL (10,0%).

Frente a sulfadiacina sódica (Gráfico 4) predominaron las cepas R: 25 µg/mL (5,6%), 50 µg/mL (28,9%) y 100 µg/mL (35,6%) y hubo un 27,8% de cepas S y un 2,2% con SI. Al resto de las drogas (Gráficos 5, 6, 7, 8 y 9), todas las CMI's corresponden al rango de sensibilidad.

La caracterización fenotípica se presenta en el Gráfico 10. Los mayores porcentajes corresponden a las cepas clasificadas como NA:NT:P1.NST (31,1%) y NA:NT:P1.13 (20%). Del resto se resalta la presencia de los fenotipos B:4:P1.15 (6,7%) y W-135:NT:P1.NST (3,3%).

Gráfico 1. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

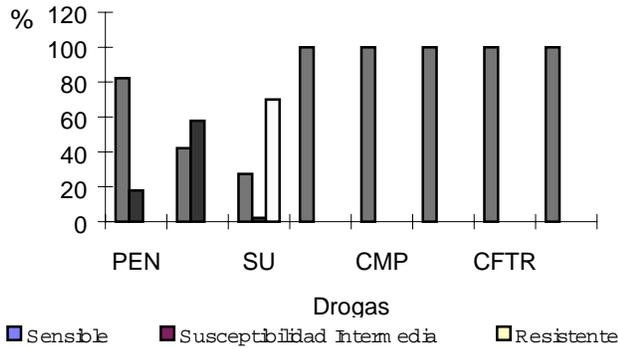


Gráfico 2. CMI's de penicilina en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

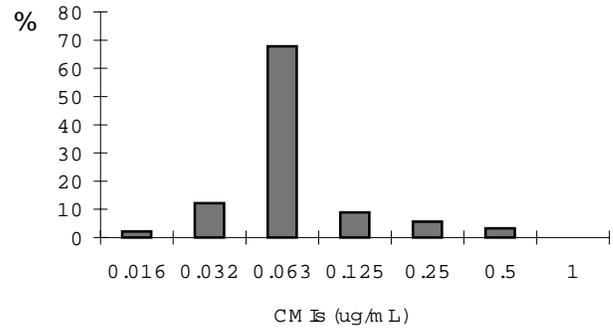


Gráfico 3. CMI's de ampicilina en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

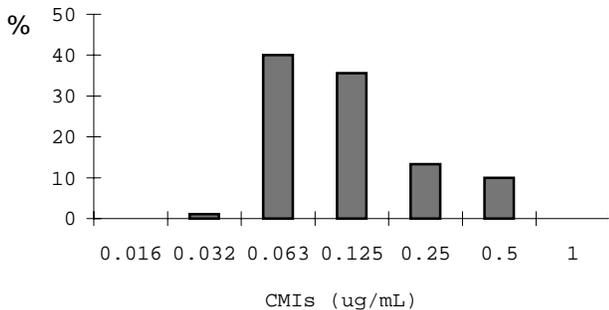


Gráfico 4. CMI's de sulfadiacina sódica en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

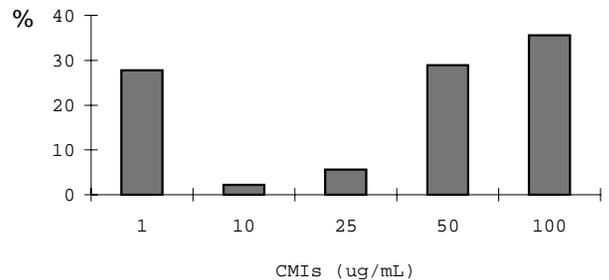


Gráfico 5. CMI's de rifampicina en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

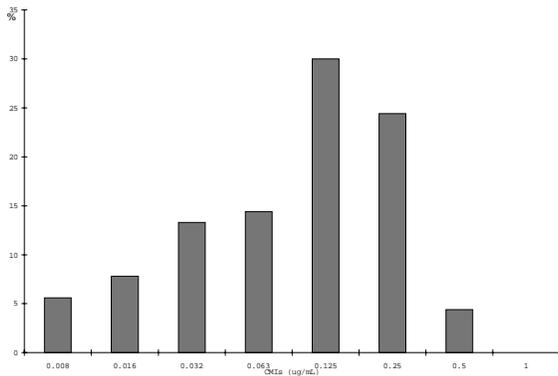


Gráfico 6. CMI's de cloranfenicol en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

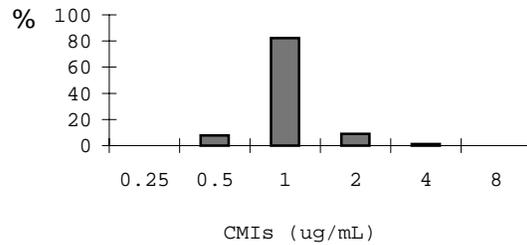


Gráfico 7. CMI's de ciprofloxacina en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

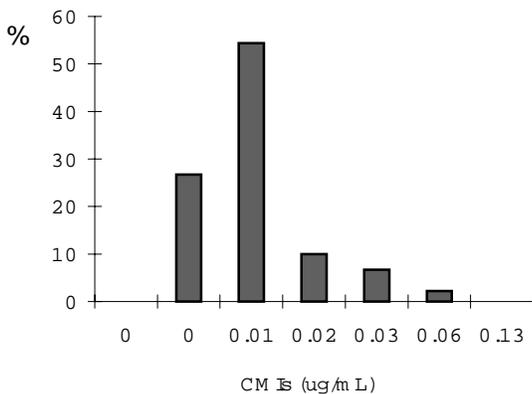


Gráfico 8. CMI's de ceftriaxona en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

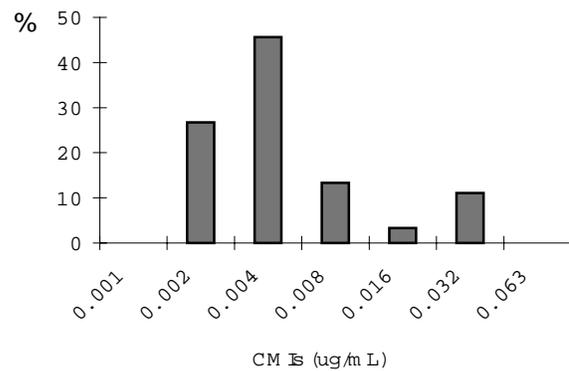


Gráfico 9. CMI's de cefotaxima en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

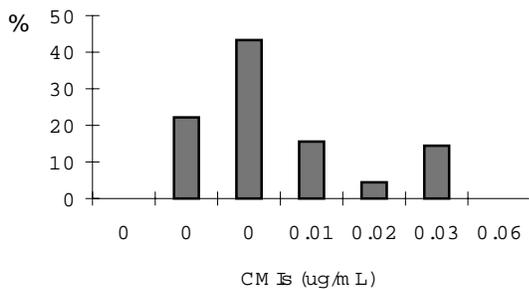
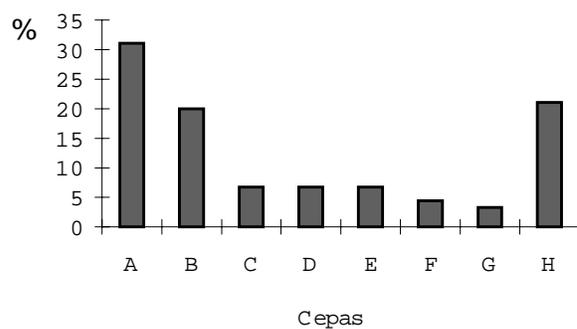


Gráfico 10. Caracterización fenotípica de cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998



Leyenda: NA = No agrupable, NT = No tipable, NST = No subtipable. A = NA:NT:P1.NST; B = NA:NT:P1.13; C = B:4:P1.15; D = NA:15:P1.6; E = NA:NT:P1.12; F = NA:NT:P1.7; G = W-135:NT:P1.NST; H = cepas con frecuencia igual o menor a 2.

La clasificación fenotípica y su relación con los resultados de la susceptibilidad a penicilina y resistencia a sulfadiacina sódica aparece reflejada en las Tablas 2 y 3.

Las cepas S a penicilina se encontraron fundamentalmente dentro de las cepas NA:15:P1.6 (100%), NA:NT:P1.13 (88,9%), B:4:P1.15 (83,3%) y

NA:NT:P1.NST (82,1%). Con SI predominaron las cepas 135:NT:P1.NST (33,3%) (Tabla 2).
 NA:NT:P1.7 (50%), NA:NT:P1.12 (33,3%) y W-

Tabla 2. Caracterización fenotípica y susceptibilidad a penicilina en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

Penicilina							
Caracterización fenotípica	S		SI		Total		
	No	%	No	%	No	%	
NA:NT:P1.NST	23	82,1	5	17,9	28	100	
NA:NT:P1.13	16	88,9	2	11,1	18	100	
B:4:P1.15	5	83,3	1	16,7	6	100	
NA:15:P1.6	6	100	-	-	6	100	
NA:NT:P1.12	4	66,7	2	33,3	6	100	
NA:NT:P1.7	2	50	2	50	4	100	
W-135:NT:P1.NST	2	66,7	1	33,3	3	100	

En sulfadiacina sódica el mayor porcentaje de cepas resistentes se detectó en el fenotipo NA:15:P1.6 (100%), seguido de las cepas B:4:P1.15 (83,3%), NA:NT:P1.13 (83,3%) y W-135:NT:P1.NST (66,7%) (Tabla 3).

Tabla 3. Caracterización fenotípica y resistencia a sulfadiacina sódica en cepas de *N. meningitidis* aisladas de portadores. Cuba, 1998

Sulfadiacina sódica								
Caracterización fenotípica	R		S		SI		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
NA:NT:P1.NST	18	64,3	10	35,7	-	-	28	100
NA:NT:P1.13	15	83,3	2	11,1	1	5,6	18	100
B:4:P1.15	5	83,3	1	16,7	-	-	6	100
NA:15:P1.6	6	100	-	-	-	-	6	100
NA:NT:P1.12	3	50	3	50	-	-	6	100
NA:NT:P1.7	1	25	3	75	-	-	4	100
W-135:NT:P1.NST	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100

Ninguna de las cepas investigadas fue productora de β -lactamasa.

Discusión

La relativa resistencia a penicilina se ha reportado mundialmente y en algunos países representa aproximadamente la mitad del total de cepas estudiadas (10). Entre los países que citan cepas con SI a penicilina se encuentran: Sudáfrica, España, Grecia, Reino Unido, Rumania, Canadá, Estados Unidos, Argentina, Francia, Suiza, Israel, Bélgica y Suecia (11,12,13,14,15,16, 17,18,19,20). En Cuba, el Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo, detectó un 24% de cepas con SI en un estudio realizado a 682 cepas serogrupo B aisladas de enfermos entre 1986 a 1992. En 1995, en cepas con la misma clasificación y origen, esta cifra ascendió al 44%. En ninguno de estos trabajos se señalan cepas R. Sin embargo, en esos años de estudio, señalaron que el número de cepas con SI aumentó paralelamente con el incremento de las CMI's a esta droga (21, 22).

Son muchos los mecanismos que condicionan la aparición de cepas con SI a penicilina, entre estos mecanismos se señalan: existencia de actividades enzimáticas capaces de degradar la molécula de la droga (ej. β -lactamasa), impermeabilidad de la membrana externa a la droga, modificaciones en la diana de acción de la droga que impiden o reducen su acción, y los mecanismos de resistencia adquiridos por intercambio genético horizontal y establecidos por una construcción en genes en "mosaico" que son en general consecuencia de procesos de recombinación entre genes homólogos (23, 24, 25). No obstante, algunos autores reportan que la aparición de este fenómeno puede también estar relacionado con el uso indiscriminado de la droga, tratamiento a bajas dosis y no cumplimiento de la posología adecuada (26,27).

Los mayores porcentajes de cepas con SI se encontraron en ampicilina. Se señala que cuando surgió la primera

cepa con SI a esta droga, aún era alta la sensibilidad a penicilina y que esta diferencia aumentó a medida que se incrementaron las CMLs a esta droga (4, 28).

El porcentaje de cepas R a sulfadiacina sódica coincidió con notificaciones de otros países (29). En Cuba, durante la epidemia de EM más del 80% de las cepas aisladas resultaron R a este quimioproláctico (21). Aunque estas cepas predominan aún en nuestro medio, es importante señalar el hallazgo de cepas S y con SI. Este comportamiento sugiere una posible recuperación de la sensibilidad a esta droga.

En este estudio, las cepas fueron sensibles al cloranfenicol y rifampicina. No obstante, en una investigación realizada en Cuba con cepas aisladas desde 1990 a 1992 se detectaron cepas con SI a estas drogas (21,22). El cloranfenicol actualmente se sigue utilizando con buenos resultados en el tratamiento de la EM en algunas zonas del Continente Africano (4).

Desde hace algunos años las cefalosporinas y quinolonas se utilizan con éxito en el tratamiento y profilaxis de la EM (29,30). En este trabajo se estudió por primera vez en Cuba, el comportamiento *in vitro* de cepas

de meningococo frente a estas drogas. Los resultados obtenidos corroboran su efectividad.

Al analizar el comportamiento de los diferentes fenotipos frente a penicilina y sulfadiacina sódica, se vio que el fenotipo B:4:P1.15 aún está presente en nuestro medio, pero en esta oportunidad superado por cepas NA. Estas últimas se aíslan frecuentemente en estudios de portadores y se reportan también como cepas que presentan SI a penicilina (13). Durante la epidemia de nuestro país, el fenotipo B:4:P1.15 mostró altos porcentajes de resistencia a sulfadiacina sódica.

Aunque hubo cepas con SI a penicilina, no se detectaron cepas productoras de β -lactamasa, hallazgo que coincide con el reporte de otros autores (12,18).

Los resultados obtenidos alertan a continuar la vigilancia sobre cepas que se aíslan en nuestro medio y a continuar la realización de estudios de portadores. Los resultados de éstos, aportarán datos importantes sobre las características de las cepas circulantes y permitirán orientar, en caso necesario, de cualquier cambio que surja en los marcadores epidemiológicos de este microorganismo.

Referencias

- Saéz-Nieto JA, Vázquez J, Casal J. Meningitis meningocócica en España (1978-1981). III. Susceptibilidad de las cepas de meningococo aisladas de enfermos y portadores frente a los principales agentes usados en el tratamiento y la quimioprofilaxis de la infección meningocócica. *Rev. San. e Hig. Publ.* 1983;57:587-602.
- García J. Infecciones meningocócicas. En: Farreras Valentin P, Rozman C. Eds.. *Medicina Interna*. España: Mosby-Doyma Libros.1995: 2425-2426.
- Apicella M. *Neisseria meningitidis*. In: Principles and practice of infectious disease. New York. Ed *Medical Publications*. 1990:1600-1612.
- Saéz-Nieto JA, Campos J. Resistencia a antimicrobianos en *Neisseria meningitidis*. *Enf. Infec. y Microbiol. Clin.* 1988;6:450-453.
- Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J. Antimicrob. Chemoth.* 1986;18 [Suppl A]:25-26.
- Saéz-Nieto JA, Vázquez JA. Moderate resistance to penicillin in *Neisseria meningitidis*. *Microbiología SEM.* 1997;13:337-342.
- Sotolongo F, Patton MA, Martínez I, Sampedro MC, Malberty JA, García MA *Neisseria meningitidis*. Aspectos teórico-prácticos sobre el diagnóstico, clasificación y valoración de la respuesta inmune. (3ª ed.). Ciudad de La Habana: Ediciones Finlay; 1995:11-47.
- National Committee for Clinical Laboratory Standard. Methods for diffusion antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. III of approved Standard M7A3 Villanova. PA: National Committee for Clinical Laboratory Standard. 1993.
- Dillon JR. Laboratory methods for *Neisseria gonorrhoeae*. Canada: Minister of National Health and Welfare. 1987:1-35.
- Campos J, Trujillo G, Seuba T, Rodríguez A. Discriminative criteria for *Neisseria meningitidis* isolates that are moderately susceptible to penicillin and ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1992;36:1028-1031.
- Botha P. Penicillin resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa. *Lancet.* 1988;1:54-55.
- Saéz-Nieto JA, Vázquez J, Marco C. Meningococcal moderately resistant to penicillin. *Lancet* 1990;54:336.
- Tzanakaki G, Blackwell C, Kremastinov J, Kallergi C, Kouppani G, Weir DM. Antibiotic sensitivities of *Neisseria meningitidis* isolated from patients and carries in Greece (1982-1992). *Epidemiol. Infect.* 1992;108(3):449-455.
- Jones JD, Sutcliffe EM. Meningococci with reduced susceptibility to penicillin. *Lancet.* 1990;335:863-864.
- Dorobat O, Levenet J, Pasescu O, Lazaroae D. Characteristics of *Neisseria meningitidis* strains isolated in Romania between 1986 and 1989. *Arch Roumaines Pathol. Exp. Microbiol.* 1990; 42:215-221.
- Riley G, Brown S, Krishnan C. Penicillin resistance in *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1990;324:997.
- Jackson LA, Tenover FC, Baker C, Plikaytis BD, Reeves MW, Stocker SA et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in the United States, 1991. *J Infect Dis.* 1994;179(2):438-441.

18. Lopardo HA, Santander C, Ceinos M, Rusbelio E. Isolation of moderately penicillin-susceptible strains of *Neisseria meningitidis* in Argentina. *Infect. Microbiol. Clin.* 1993;37(8):1728-1729.
19. Rohner P, Pepey B, Hirschel B, Auchenthaler R. Typing and sensitivity of meningococcal isolated in Switzerland 1988-1990. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1992;122:224-228.
20. Block C, Davidson Y, Melaned E, Keller N. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* in Israel to penicillin and other drugs of interest. *J. Antimicrobiol. Chemoth.* 1993;32:166-168.
21. Martínez MI, Patton AS, Valdés RA, Palma MS, Llanes CR, Sosa PJ et al. Estudio longitudinal de la sensibilidad antimicrobiana por concentración mínima inhibitoria en cepas de *Neisseria meningitidis*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología.* 1996; 16(2):74-79.
22. Patton AS, Martínez MI, Valdés RA, Sosa PJ, Llanes CR, Palma MS. Estudio de la susceptibilidad de *Neisseria meningitidis* a diferentes agentes antimicrobianos (1990-1992). *Rev Soc Venez Microbiol.* 1995;15(1):16-19.
23. Dillon JR, Pauze M, Yeung KH. Spread of penicillase producing and transfer plasmids from gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 1983; i:779-781.
24. Spratt BG, Bowler JD, Zhang QY, Maynard SJ. Role of Interspecies transfer of chromosomal genes in the evolution of penicillin resistance in pathogenic and commensal *Neisseria* species. *J. Mol.Evol.* 1992;34:115-125.
25. Spratt BG, Zhang QY, Jones DM, Hutchinson A, Brannigan 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;86:8989-8992.
26. Turner PC, Souther KW, Spencer NJ, Pullen H. Treatment failure in meningococcal meningitis. *Lancet.* 1990;335:732-733.
27. Uriz S, Pineda V, Grau M, Nava JM, Bella F, Morera MA et al. *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: Observation in 10 children. *Scan J. Infect. Dis.* 1991;23:171-174.
28. Sonsoles Berrón MA. Aplicación de marcadores epidemiológicos en cepas de *Neisseria meningitidis* con sensibilidad disminuida a penicilina, aisladas en España (1985-1990). [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid: Facultad de Ciencias Biológicas; 1991:165.
29. Blondeau JM, Yaschuk Y. *In vitro* activities of ciprofloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol and rifampin against fully susceptible and moderately penicillin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 1995; 39(11):2577-2579.
30. Blondeau JM, Yaschuk Y. The Canadian Ciprofloxacin Study Group. Canadian ciprofloxacin susceptibility study: comparative study from 15 Medical Centers. *Antimicrob .Agents. Chemoth* 1996;40(7):1729-1732.

Antimicrobial drug susceptibility of *Neisseria meningitidis* strains isolated from carriers

Abstract

When it is necessary to determine the susceptibility of *Neisseria meningitidis* (Nm) strains to antimicrobial drugs, it is important to consider that it should be analyzed in a double context. One of them related to the use of drugs in a specific medical treatment; and the other; to chemoprophylactic drugs, both with the same purpose: the accurate selection of the "in vivo" antimicrobial agent. This requires the study of the sensitivity and resistance of strains isolated in both carriers and patients. With the aim of further studying the behavior of the strains that currently circulate in Cuba, an antimicrobial drug susceptibility study was conducted in 90 strains isolated from carriers during the first half of 1998. The agar dilution method was used to determine the minimum inhibitory concentrations (MICs) to: penicillin, ampicillin, rifampin, sulfadiazine, chloramphenicol, ciprofloxacin, ceftriaxone, cefotaxime. The study of the three latter drugs was done for the first time in our country. The search for β -lactamase-producer strains was also performed. There was a predominance of penicillin sensitive strains (82,2%) with an intermediate sensitivity to ampicillin (57,8%), while 70% of the strains were sensitive to sulfadiazine. Regarding the rest of the antimicrobial drugs, 100% of the strains were sensitive. The paper shows the MICs for each drug as well as the phenotypic characteristics of the strains with the penicillin and sulfadiazine sensitivity and resistance patterns. No β -lactamase-producer strains were found.

Key words: *N. meningitidis*, susceptibility, resistance, antibiotics