



José Eduardo
Oliva Marín ¹
0000_0002_6005_0558

Revisión Narrativa

Recibido:
02 marzo 2026

Aceptado:
10 marzo 2026

Publicado:
07 agosto 2026

NEISSERIA MENINGITIDIS: EVOLUCIÓN DE SUS PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA A LO LARGO DEL TIEMPO

1. Unidad de Ensayos Clínicos
Superintendencia de Regulación Sanitaria
revista@srs.gob.sv

Resumen

Introducción. La resistencia a los antimicrobianos en *Neisseria meningitidis* ha mostrado una evolución significativa en las últimas décadas, reflejando cambios en la práctica clínica y en la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos.

Métodos. Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos especializadas, incluyendo PubMed y Google Scholar, utilizando palabras tales como "*Neisseria meningitidis*", "meningococcal", "antibiotic resistance" y "resistencia a los antibióticos".

Discusión. Se han documentado gradualmente cepas con susceptibilidad disminuida a la penicilina, caracterizadas por mutaciones genéticas que codifican las proteínas de unión a esta, lo que ha reducido la efectividad de terapias estándar. Posteriormente, se han observado aislados con resistencia a ciprofloxacina, rifampicina y tetraciclinas, aunque estos casos son relativamente poco frecuentes. La propagación de genes de resistencia a través de elementos genéticos móviles y la recombinación horizontal contribuyen a la diversidad de perfiles antimicrobianos en distintas regiones geográficas. Esta evolución plantea desafíos clínicos y de salud pública, ya que limita las opciones tanto terapéuticas como profilácticas y requiere vigilancia constante.

Conclusión. La vigilancia global y la adopción de políticas de uso racional de antimicrobianos son fundamentales para contener la expansión de cepas resistentes y garantizar la efectividad futura de los tratamientos frente a *Neisseria meningitidis*.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*, meningitis, meningococcemia, resistencia bacteriana, secuenciación de genoma completo

Introducción

La enfermedad meningocócica invasiva constituye un importante problema de salud pública debido a su rápida progresión clínica y elevada letalidad. El tratamiento oportuno y efectivo ha sido históricamente un pilar fundamental para reducir la mortalidad y las secuelas asociadas, siendo la penicilina el antibiótico de elección durante varias décadas. No obstante, la capacidad de adaptación genética de *Neisseria meningitidis* ha favorecido la emergencia y diseminación global de cepas con susceptibilidad disminuida y resistencia a distintos antimicrobianos, lo que representa un desafío creciente para la terapéutica y la vigilancia epidemiológica.

Desde finales del siglo XX, múltiples regiones del mundo han documentado la aparición progresiva de

aislamientos con resistencia intermedia y resistencia franca a β -lactámicos y fluoroquinolonas, así como casos excepcionales asociados a la producción de β -lactamasas. Este fenómeno no solo evidencia la plasticidad genética del meningococo, sino también la presión selectiva ejercida por el uso extendido de antibióticos.

En años recientes, la identificación de cepas con perfiles de multiresistencia en América Latina, particularmente aquellas pertenecientes a linajes clonales específicos y con mecanismos moleculares bien caracterizados, subraya la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia microbiológica y el análisis genómico para comprender su evolución y diseminación.

En este contexto, el presente trabajo describe la evolución temporal de los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Neisseria meningitidis* a lo largo del tiempo y los mecanismos moleculares asociados a dichos perfiles de resistencia.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos especializadas, incluyendo PubMed y Google Scholar, utilizando palabras clave en español e inglés tales como "*Neisseria meningitidis*", "meningococcal", "antibiotic resistance" y "resistencia a los antibióticos".

Se seleccionaron artículos originales y revisiones que abordaran las manifestaciones clínicas, complicaciones, tratamientos actuales, patrones de resistencia antimicrobiana y mecanismos de resistencia bacteriana, de *N. meningitidis*. Los estudios fueron evaluados en función de su relevancia temática, claridad metodológica y actualidad, con el propósito de integrar un análisis descriptivo y crítico de los avances más significativos en el área.

Discusión

La penicilina ha sido durante mucho tiempo el antibiótico de elección para el tratamiento de la enfermedad meningocócica. Sin embargo, durante las décadas de los setenta y ochenta, comenzaron a surgir informes sobre meningococos con resistencia intermedia a la penicilina y, eventualmente, se reportaron cepas resistentes alrededor del mundo (Oppenheim, 1997).

Cepas de *Neisseria meningitidis* con resistencia intermedia a la penicilina se aislaron en España entre 1978 - 1986 (Saez-Nieto, 1987), en Cataluña en 1986 (Uriz, 1991), en el Reino Unido entre 1985 - 1989 (Jones, 1990), en Rumania en 1989 (Dorobat, 1990), en Francia entre 1999 - 2002 (Antignac, 2003), en Italia entre 2002 - 2003 (Stefanelli, 2004), en Sur África entre 2001 - 2005 (du Plessis, 2008) y en Bélgica, entre 2000 - 2010 (Bertrand, 2012). En América este patrón de susceptibilidad fue descrito en Estados Unidos en 1992 (Woods, 1994), en Canadá entre 1993 - 1994 (Blondeau, 1995) y en Brasil de 2006 - 2008 (Gorla, 2011).

Durante la década de los ochenta se reportaron los primeros casos de *Neisseria meningitidis* resistente a penicilina. Se registraron casos en Sur África en 1987 (Botha, 1988), en España entre 1985 y 1989 (Saez-Nieto, 1992), en Malawi en 1988 (Round, 1988), en Taiwán en el año 2000 (Ben, 2001), en

Estados Unidos de América en 2005 (Glikman, 2006) y en Australia en 2010 (Abeyasuriya, 2010). De 2008 a 2015 en el área de México, Centroamérica y el Caribe (Cuba y República Dominicana), se reportaron 19 aislamientos de *Neisseria meningitidis* resistentes a penicilina: catorce casos en México durante 2010 (OMS, 2011), un caso en Cuba en 2011 (OMS, 2012) y cuatro casos en México durante 2012 (OMS, 2013).

Los primeros casos de cepas de *Neisseria meningitidis* resistente a penicilina por producción de beta-lactamasas se reportaron durante la década de los ochenta: un caso en Canadá en 1983 (Dillon 1983), dos en Sur África en 1987 (Botha, 1988), un caso en España en 1988 (Fontanals, 1989) y uno nuevamente en España en 1996 (Vasquez, 1996). Aunque a la fecha se considera que la presencia de beta-lactamasas en meningococos es excepcional, se continúa reportando dicho fenómeno en diferentes países del mundo: dos casos en Suecia en el 2000 (Backman, 2000), un caso en Francia en 2018 (Hong, 2018) y nuevamente un caso en Canadá en 2018 (Tsang, 2019).

En lo que se refiere a *Neisseria meningitidis* con resistencia intermedia a ciprofloxacina, las primeras cepas reportadas fueron: un meningococo del serogrupo B aislado de la mucosa de un paciente asintomático en Francia en 1999 (Casin, 1999), un meningococo del serogrupo C aislado de una estudiante de enfermería con enfermedad invasiva en Australia en el 2000 (Shultz, 2000) y un meningococo del serogrupo B aislado de líquido cefalorraquídeo en España en 2003 (Alcalá, 2004).

En el continente americano no se reportaron por primera vez dos cepas de *N. meningitidis* con resistencia intermedia a fluoroquinolonas, en Argentina, entre 2002 y 2003 (Corso, 2005). Posteriormente, se reportaron cepas de *N. meningitidis* con resistencia intermedia a ciprofloxacina alrededor del mundo: una cepa en Israel en 2003 (Strahilevitz, 2008), 12 cepas en India en 2005 (Singhal, 2007), otra en Israel en 2006 (Strahilevitz, 2008) y una en Hong Kong en 2006 (Chu, 2007); tres cepas en los Estados Unidos de América entre 2007 y 2008 (Wu, 2009) y una en Italia en 2009 (Lapadula, 2009).

Eventualmente, *Neisseria meningitidis* adquirió resistencia a la ciprofloxacina. Cepas resistentes se han reportado desde la década de los noventa: 10 en España entre 1999 y 2006 (Enríquez, 2008), 31 aislamientos de pacientes con enfermedad invasiva en China entre 2005 - 2013 (Chen, 2015) y dos casos en Brasil entre 2012 - 2013 (Gorla, 2018).

Además, se han reportado desde hace treinta años, de forma esporádica, cepas de *Neisseria meningitidis* resistentes a rifampicina. El primer caso notificado de *N. meningitidis* que causó enfermedad invasiva se identificó en un lactante de 5 meses en Minnesota, EE. UU., en 1996. El aislamiento era del serogrupo B y mostró una resistencia de alto nivel, con una CIM de rifampicina de $> 32 \mu\text{g/ml}$ (Rainbow, 2005).

Entre 2017 y 2019, se identificaron en El Salvador seis casos de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) causados por *N. meningitidis* del serogrupo Y resistente tanto a la penicilina (CMI $>8,0 \text{ mg/l}$) como a la ciprofloxacina (CMI $0,125 \text{ mg/l}$). El análisis genómico reveló que la resistencia a la penicilina estaba mediada por la β -lactamasa ROB-1 (bla_{ROB-1}), mientras que la resistencia a la ciprofloxacina correspondía a la sustitución Thr91Ile en la ADN girasa (gen *gyrA*). Todas las cepas aisladas pertenecían al ST3587, complejo clonal 23, y mostraban un alto grado de similitud genética según el análisis de SNP del genoma central. Este fue el primer informe en América Latina de cepas invasivas de *N. meningitidis* del serogrupo Y resistentes tanto a las fluoroquinolonas como a agentes β -lactámicos (Marín, 2021).

Entre enero de 2020 y junio de 2025, se detectaron en El Salvador otros diez aislados de *N. meningitidis* del serogrupo Y con resistencia a los antibióticos β -lactámicos y susceptibilidad intermedia a las fluoroquinolonas. Estos aislados se enviaron al Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São Paulo, Brasil, para realizar pruebas de confirmación de susceptibilidad a los antimicrobianos y la secuenciación del genoma completo.

Todos los aislados analizados se asignaron al tipo de secuencia ST3587, complejo clonal 23, al igual que los aislamientos de 2017-2020. El análisis genómico confirmó la presencia del gen β -lactamasa ROB-1 (bla_{ROB-1}, alelo2), asociado a resistencia a la penicilina, y la mutación GyrA Thr91Ile (alelo 242), vinculada a menor susceptibilidad a ciprofloxacina. En comparación con las cepas aisladas de 2017 - 2019, las de 2020-2025 conservaron la resistencia a la penicilina, pero su resistencia a la ciprofloxacina se modificó a susceptibilidad intermedia. Los mecanismos de resistencia para ambos antibióticos permanecieron conservados (Marín, 2026).

Dos de los aislados 2020-2025 portaban, además, el gen tetB, definiendo un fenotipo de triple resistencia (penicilina, ciprofloxacina-intermedia y tetraciclina) con concentraciones inhibitorias mínimas de tetraciclina elevadas ($6 \mu\text{g/mL}$), aproximadamente 40 veces superiores a las de aislados susceptibles,

así como valores aumentados para minociclina y doxiciclina. La susceptibilidad a derivados más recientes como tigeciclina y eravaciclina se mantuvo (Marín, 2026).

Conclusión

La elevada adaptabilidad genética de *Neisseria meningitidis*, mediada por la transferencia horizontal de genes, la recombinación y la variación de fase y antigénica, le permite evadir eficazmente la respuesta inmune del huésped y desarrollar resistencia frente a distintos agentes antimicrobianos. Esta capacidad de adaptación no solo dificulta el tratamiento de la enfermedad meningocócica invasiva, sino que también representa un desafío para el control epidemiológico, ya que facilita la aparición y diseminación de cepas resistentes en la población. Por ello, resulta fundamental mantener una vigilancia constante de la susceptibilidad bacteriana, optimizar las pautas terapéuticas y reforzar las estrategias preventivas, incluyendo programas de vacunación dirigidos a los serogrupos más prevalentes. La combinación de estas medidas es esencial para limitar la propagación de cepas resistentes, reducir la morbilidad y mortalidad asociadas y asegurar un control efectivo de esta enfermedad potencialmente grave.

Bibliografía

- Abeyesuriya, S. (2010). Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* bacteraemia, Kimberley Region, 2010. Communicable Diseases Intelligence Quarterly Report, 34(3), 342–344. <https://doi.org/10.33321/cdi.2010.34.36>
- Alcalá, B., et al. (2004). *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: First report in Spain. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 53(2), 409. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh075>
- Antignac, A., et al. (2003). *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive infections in France (1999–2002): Phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. Clinical Infectious Diseases, 37(7), 912–920. <https://doi.org/10.1086/377739>
- Backman, A., et al. (2000). Complete sequence of a β -lactamase-encoding plasmid in *Neisseria meningitidis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44(1), 210–212. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.1.210-212.2000>
- Ben, R. J., et al. (2001). Meningitis due to penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in a 20-year-old man. Journal of the Formosan Medical Association, 100(10), 696–698. PMID: 11760376
- Bertrand, S., et al. (2012). Evolutionary changes in antimicrobial resistance of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Belgium from 2000 to 2010: Increasing prevalence of penicillin nonsusceptibility. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56(5),

- 2268–2272. <https://doi.org/10.1128/AAC.06310-11>
- Blondeau, J. M., et al. (1995). *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin in Saskatchewan, Canada. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(7), 1784–1786. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.7.1784-1786.1995>
- Botha, P., et al. (1988). Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa. *The Lancet*, 331(8575–8576), 54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91029-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91029-X)
- Casin I, Gandry B, Lassau F, Janier M, Lagrange P, Collatz E. (1999) Decreased susceptibility to penicillin G (Pen), tetracyclines (Tet), and fluoroquinolones (Fq), and characterization of DNA gyrase mutations, in oropharyngeal and anogenital isolates of *Neisseria meningitidis* (Nme) in patients presenting at an STD clinic. In: Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA.
- Chen, M., et al. (2015). Shifts in the antibiotic susceptibility, serogroups, and clonal complexes of *Neisseria meningitidis* in Shanghai, China: A time trend analysis of the pre-quinolone and quinolone eras. *PLoS Medicine*, 12(6), e1001838. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001838>
- Chu, Y. W., et al. (2007). A blood isolate of *Neisseria meningitidis* showing reduced susceptibility to quinolones in Hong Kong. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(1), 94–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.11.028>
- Corso, A., et al. (2005). Emergence of *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Argentina. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(4), 596–597. <https://doi.org/10.1093/jac/dki048>
- Dillon, J. R., et al. (1983). Spread of penicillinase-producing and transfer plasmids from the gonococcus to *Neisseria meningitidis*. *The Lancet*, 321(8328), 779–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91846-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91846-9)
- Dorobat, O., et al. (1990). Characteristics of *Neisseria meningitidis* strains isolated in Romania between 1986 and 1989. *Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie*, 49(3), 215–221. PMID: 2134148
- du Plessis, M., et al. (2008). *Neisseria meningitidis* intermediately resistant to penicillin and causing invasive disease in South Africa, 2001–2005. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(10), 3208–3214. <https://doi.org/10.1128/JCM.00221-08>
- Enríquez, R., et al. (2008). Fluoroquinolone resistance in *Neisseria meningitidis* in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(2), 286–290. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm452>
- Fontanals, D., et al. (1989). Penicillin-resistant β -lactamase-producing *Neisseria meningitidis* in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 8(1), 90–91. <https://doi.org/10.1007/BF01964130>
- Glikman, D., et al. (2006). Pneumonia and empyema caused by penicillin-resistant *Neisseria meningitidis*: A case report and literature review. *Pediatrics*, 117(5), e1061–e1066. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1994>
- Gorla, M. C., et al. (2011). Antimicrobial susceptibility of *Neisseria meningitidis* strains isolated from meningitis cases in Brazil from 2006 to 2008. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(2), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.07.016>
- Gorla, M. C., et al. (2018). Emergence of resistance to ciprofloxacin in *Neisseria meningitidis* in Brazil. *Journal of Medical Microbiology*, 67(3), 286–288. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000685>
- Hong, E., Deghmane, A. E., & Taha, M. K. (2018). Acquisition of beta-lactamase by *Neisseria meningitidis* through possible horizontal gene transfer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(9), e00831-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00831-18>
- Jones, D. M. (1990). Meningococci with reduced susceptibility to penicillin. *The Lancet*, 335(8693), 863–864. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90985-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90985-E)
- Lapadula, G., et al. (2009). Imported ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerging Infectious Diseases*, 15(11), 1852–1854. <https://doi.org/10.3201/eid1511.090833>
- Marín, J. E. O., Villatoro, E., Luna, M. J., Barrientos, A. M., Mendoza, E., Lemos, A. P. S., et al. (2021). Emergence of MDR invasive *Neisseria meningitidis* in El Salvador, 2017–2019. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(5), 1155–1159. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab010>
- Marín, J. E. O., Boza, M. J. L., Camargo, C. H., Campos, K. R., Santos, M. B. N., Yamada, A. Y., Sacchi, C. T., & Lemos, A. P. S. (2026). Stepwise evolution of triple antimicrobial resistance in *Neisseria meningitidis*. *The Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaj113>
- Oppenheim, B. (1997). Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clinical Infectious Diseases*, 24(Suppl. 1), S98–S101. https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_1.s98
- Rainbow, J. (2005). Rifampin-resistant meningococcal disease. *Emerging Infectious Diseases*, 11(6). https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/6/04-1288_article
- Round, A. (1988). Penicillin and meningococci. *The Lancet*, 331(8587), 702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91496-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91496-1)
- Saez-Nieto, J. A., et al. (1987). Isolation of *Neisseria meningitidis* strains with increased penicillin minimal inhibitory concentrations. *Epidemiology and Infection*, 99, 463–469. <https://doi.org/10.1017/S0950268800067960>
- Saez-Nieto, J. A., et al. (1992). Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistant *Neisseria*

- meningitidis in Spain: A 5-year history (1985–1989). *Clinical Infectious Diseases*, 14(2), 394–402. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.2.394>
- Shultz, T. R., Tapsall, J. W., & White, P. A. (2000). An invasive isolate of *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to quinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(4), 1116. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.4.1116-1116.2000>
- Singhal, S., et al. (2007). Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerging Infectious Diseases*, 13(10), 1614–1616. <https://doi.org/10.3201/eid1310.060820>
- Stefanelli, P., et al. (2004). Emergence in Italy of a *Neisseria meningitidis* clone with decreased susceptibility to penicillin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(8), 3103–3106. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.3103-3106.2004>
- Strahilevitz, J., et al. (2008). Serogroup A *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Emerging Infectious Diseases*, 14(10), 1667–1669. <https://doi.org/10.3201/eid1410.080252>
- Tsang, R. S. W., et al. (2019). WGS analysis of a penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* strain containing a chromosomal ROB-1 β -lactamase gene. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(1), 22–28. <https://doi.org/10.1093/jac/dky391>
- Uriz, S., et al. (1991). *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: Observation in 10 children. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 23, 171–174. <https://doi.org/10.3109/00365549109023396>
- Vigilancia Sanitaria, Prevención y Control de Enfermedades. (2011). Informe regional de SIREVA II, 2010. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/sireva>
- Vigilancia Sanitaria, Prevención y Control de Enfermedades. (2012). Informe regional de SIREVA II, 2011. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/sireva>
- Vigilancia Sanitaria, Prevención y Control de Enfermedades. (2013). Informe regional de SIREVA II, 2012. Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/sireva>
- Woods, C. R., et al. (1994). Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *Journal of Infectious Diseases*, 170(2), 453–456. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.2.453>
- Wu, M., et al. (2009). Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. *New England Journal of Medicine*, 360(9), 886–892. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806414>