

Sesión 22

Meningitis y otras infecciones que requieren ingreso hospitalario

322

BROTE ATÍPICO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA POR VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL

M. Montes¹, D. Vicente¹, G. Cilla¹, E. Tamayo¹, E. Oñate² y E. Pérez-Yarza²

¹Servicio de Microbiología, ²Departamento de Pediatría. Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: El Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es la causa más frecuente de infección respiratoria aguda (IRA) grave y hospitalización en niños. Todos los años produce epidemias invernales de bronquiolititis. En este trabajo describimos un brote epidémico atípico fuera de la temporada invernal.

Método: Durante un año (Agosto 2004-Julio 2005) se incluyeron todos los niños atendidos por IRA en Urgencias del Hospital que dispusieron de aspirado nasofaríngeo para estudio virológico. Sólo se incluyó más de una muestra por enfermo si procedía de procesos diferentes (intervalo más de 3 meses). La presencia de VRS se estudió mediante detección de antígeno (ICT, Binax), cultivo celular (shell vial) y RT-PCR (diferenciando los genotipos A y B).

Resultados: Se procesaron 864 muestras de 785 niños con IRA. La epidemia invernal anual de VRS comenzó en Septiembre de 2004, alcanzó su pico en diciembre de 2004 y terminó en marzo de 2005. Durante el periodo epidémico invernal, el VRS causó 232 episodios de IRA, mayoritariamente causado por la variante genotípica A (183/232, 79%). En mayo reapareció el virus, detectándose entre mayo y julio 11 infecciones, todas ellas por la variante genotípica B (VRSB). Los casos afectaron a 8 niños menores de 1 año (3 de ellos menores de 1 mes) y a 3 niños con edades comprendidas entre 1 y 3 años. En 6 casos el diagnóstico fue neumonía y en 5 bronquiolititis, teniendo que ser hospitalizados 7 niños. La duración media de la hospitalización fue de 6,7 días (rango 4-11 días). Todos los pacientes evolucionaron favorablemente.

Conclusiones: El VRSB produjo un brote atípico, tanto por darse al final de primavera y comienzo del verano, como por la forma de presentación clínica (50% neumonía). La presencia de casos en verano aconseja extender la vigilancia del VRS cuando se presente clínica respiratoria, independientemente de la época del año. El comportamiento de los genotipos del VRS no está claramente establecido, siendo de gran interés conocer el genotipo de las cepas circulantes en nuestro entorno.

323

DETECCIÓN DE CORONAVIRUS HUMANO NL63 EN NIÑOS CON INFECCIÓN RESPIRATORIA EN GIPUZKOA

D. Vicente, M. Montes, O. Esnal, J.M. Marimón y G. Cilla
Servicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción: Los coronavirus humanos (HCoV) causan principalmente infección respiratoria (IR) alta, siendo dos las cepas prototipo: HCoV-229E y HCoV-OC43. El interés por los HCoV fue escaso hasta que en 2003 se aisló el SARS-CoV, causante de la epidemia de Síndrome Respiratorio Agudo Grave. En 2004 se aisló en Holanda el nuevo HCoV-NL63. Este último ha sido detectado en varios países, y en los escasos estudios retrospectivos realizados, se ha asociado a IR alta y baja en niños. Nosotros investiga-

mos la presencia de HCoV-NL63 en niños con IR en Gipuzkoa y estudiamos la diversidad genética de las cepas detectadas.

Pacientes: Niños menores de 3 años con IR aguda (> 80% IR baja) a los que se les realizó un aspirado nasofaríngeo para detección de virus respiratorios durante el periodo julio 2004 - junio 2005. En este periodo se investigaron 773 muestras de 720 niños. **MÉTODO:** Los aspirados nasofaríngeos se cultivaron (shell vial) en las líneas celulares MDCK, A-549 y LLC-MK2. Se realizó PCR para detección de VRS (A y B), influenza (A y B), parainfluenza (1-4), metapneumovirus, rhinovirus, HCoV-229E y HCoV-OC43. La detección de HCoV-NL63 se realizó mediante PCR a tiempo real con SYBR Green amplificando un fragmento de 287 bp del gen codificante de la replicasa viral. Los resultados positivos se confirmaron mediante otras dos PCRs basadas en regiones genómicas diferentes (genes spike y 1a) y secuenciación de los amplicones (ABI PRISM 3100).

Resultados: HCoV-NL63 se detectó en 6 de los 720 niños (0,8%). En 4 ocasiones NL63 fue el único virus detectado, y en 2 se produjo coinfección con VRS. Los episodios sucedieron en noviembre (2 casos), diciembre, febrero, marzo y abril, afectando a cinco niños menores de 1 año y un niño de 3 años con cardiopatía congénita. El cuadro clínico fue de bronquiolititis en cuatro niños (uno además con neumonía), crisis asmática y catarro en los dos restantes. Tres niños requirieron hospitalización (los dos coinfectados por el VRS y un niño de cuatro meses con bronquiolititis que ingresó en UCI). Todos evolucionaron favorablemente.

Conclusiones: 1. HCoV-NL63 está presente en nuestro medio. 2. Este virus puede ser una causa de IR baja y hospitalización en niños en nuestro medio. 3. El papel de este virus en la IR aguda parece ser de menor relevancia que el de otros virus respiratorios como VRS, influenza o hMPV. 4. Son necesarios estudios más amplios para conocer el verdadero impacto clínico de esta infección.

324

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS BACTERIANA AGUDA COMUNITARIA EN EL TRIENIO 2003-2005

E. Sulleiro¹, D. Rodríguez¹, P. Fernández-Viladrich², R. Amaya³, A. Coloma⁴, P. Catalán⁵, C. Rodrigo⁶, D. Fontanals⁷, F. Grill⁸, M.L. Julià⁹, J.A. Vázquez¹⁰ y G. Prats¹

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)
H. Vall d'Hebron¹, H. Bellvitge², H. Virgen del Rocío³,
H. Sant Pau⁴, H. Gregorio Marañón⁵, H. Germans Trias i Pujol⁶,
CS Parc Taulí⁷, H. Ramón y Cajal⁸, H. de la Ribera⁹,
CNM Carlos III¹⁰.

Objetivo: Revisar mediante un estudio multicéntrico de ámbito nacional la epidemiología y los aspectos clínicos más relevantes de las meningitis bacterianas agudas (MBA) de adquisición comunitaria.

Material y métodos: Recogida de datos clínico-epidemiológicos de los pacientes mayores de un mes diagnosticados de MBA entre el 1/11/2003 y el 30/09/2005 en 9 hospitales de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). El diagnóstico etiológico se realizó por técnica de gram, cultivo y/o técnicas moleculares en líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o sangre.

Resultados: Se han recogido 308 casos, 56% varones con una edad mediana de 44 años. El agente etiológico más frecuente fue *S. pneumoniae* (Sp) (39%), seguido de *N. meningitidis* (Nm) (27%), *L. monocitogenes* (Lm) (12%) y *H. influenzae* (Hi) (3%). Por grupos de edad, Nm (49%) fue la especie más frecuente en pacientes de 0 a 14 años, mientras que Sp lo fue en el resto. La diabetes mellitus (10%), la cirugía cráneo-facial (8,5%) y los traumatismos locales (7,5%) fueron los procesos de base más frecuentes. Los factores predisponentes más relevantes fueron: otitis media aguda (13%), fistula de LCR (8%), sinusitis aguda (4,5%) y

mastoiditis aguda (2,5%), los dos últimos relacionados significativamente con la infección neumocócica. Sólo el 42% de los pacientes presentan la tríada clínica clásica, siendo la fiebre la más frecuente (85%), seguida de cefalea (62%) y alteración del sensorio (61%). El 20% de los pacientes presentaron exantema, 78% de tipo petequial lo que se relacionó de manera significativa con la enfermedad meningocócica. Mostraron focalidad neurológica el 13% de los pacientes y convulsiones el 6%. El tratamiento antibiótico más utilizado incluyó una cefalosporina \pm ampicilina (84%) y se asoció dexametasona en el 71% de los casos. El 70% evolucionaron a curaciones sin secuelas, 10% presentaron secuelas y 14% fallecieron. De los pacientes fallecidos, el 49% había sufrido una meningitis por Sp, el 22% por Lm y el 4,5% por Nm.

Conclusiones: En los últimos años se ha asistido a un importante cambio en la etiología de la MBA, Sp es el agente etiológico más frecuente y Lm ha experimentado un espectacular aumento. La tríada clínica clásica aparece en cerca al mitad de los pacientes aunque la casi totalidad presenta al menos uno de sus síntomas. La morbilidad y mortalidad asociadas a esta entidad siguen siendo elevadas y dependen del agente etiológico.

325

COMPARACIÓN DEL CULTIVO CELULAR CON TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN GENÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS VÍRICA

E. Sanchis, M.T. Tórtola, E. Caballero, M.G. Codina e I. Calicó

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: Los enterovirus (EV) son los principales agentes etiológicos de meningitis aséptica. Un diagnóstico rápido es importante para descartar otros patógenos que también pueden causar un síndrome meníngeo ya que el tratamiento es diferente. El aislamiento de EV mediante cultivo celular convencional es lento cuando se compara con técnicas moleculares. La retrotranscripción y posterior amplificación es el método de elección para el diagnóstico rápido de EV en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Objetivo: Comparar los resultados del cultivo celular convencional con dos técnicas moleculares en tiempo real, NASBA (bio-Mérieux) y RT-PCR (Cepheid).

Material y métodos: Se estudiaron 29 muestras de LCR de 27 pacientes pediátricos y 2 adultos. A todas las muestras se les realizó cultivo celular y las dos técnicas moleculares en tiempo real (NASBA y RT-PCR). El aislamiento viral se realizó mediante siembra en cultivos celulares de fibroblastos de pulmón humano y Hep2. La identificación de especie se realizó por neutralización, según métodos clásicos. La extracción de ácidos nucleicos se realizó mediante NucliSens miniMAG (bio-Mérieux). Las dos técnicas de amplificación genética en tiempo real fueron: 1. Amplificación de la secuencia de bases de los ácidos nucleicos (NASBA) utilizando NucliSens EasyQ basic kit y NucliSens EasyQ Enterovirus Assay (bio-Mérieux). Se utilizó un control interno específico para EV en cada muestra. 2. Amplificación con sondas TaqMan (RT-PCR) (Cepheid). En esta técnica no se utilizó control interno.

Resultados: De los 29 LCR estudiados, 18 fueron negativos por las tres técnicas y en 2, el cultivo y la RT-PCR fueron negativos y NASBA inválido. De los 9 LCR restantes se obtuvieron los siguientes resultados: 1) las tres técnicas positivas a EV en 4 LCR, todos los pacientes presentaron clínica de meningitis excepto uno; 2) cultivo negativo y las dos técnicas moleculares positivas a EV en 4 LCR; 3) cultivo negativo, NASBA inválido y RT-PCR positivo a EV en 1 LCR. El efecto citopático característico de EV apareció entre 1 y 6 días (media de 2,8), en las técnicas moleculares el resultado se obtuvo en 5 horas.

Conclusiones: Las técnicas moleculares fueron rápidas y sensibles por lo que son una alternativa al cultivo celular para la detección de EV en LCR. Sin embargo, el cultivo celular es necesario para la identificación y el tipado de los EV.

326

EVALUACIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA EN PACIENTES DIAGNÓSTICADOS DE MENINGITIS

I. Suárez-Lozano, J.M. Fajardo Pico, E. Ramírez, A. Menchero, A. Martín Aspás y A. de la Iglesia*

*UGC Infeccioso, *Servicio de Microbiología. Hospital Infanta Elena Huelva. ASOMEI.*

Introducción: La evaluación de la práctica médica en grupos seleccionados de pacientes puede ser útil para mejorar la calidad de la asistencia y disminuir la variabilidad en la práctica clínica. El objetivo de este estudio está dirigido a evaluar la calidad de la asistencia en pacientes con diagnósticos de meningitis.

Métodos: Mediante reuniones de consenso se definieron y seleccionaron indicadores de proceso, de tratamiento y de resultados. Con un protocolo específicamente diseñado, se revisaron las historias clínicas con codificación al alta en la CIE-9 de meningitis.

Ámbito: Hospital general básico de 325 camas. Período 1987-2004.

Resultados: Se incluyeron 100 episodios (28 M. bacterianas, 39 M. linfocitarias). El análisis de los indicadores de proceso demostraron que existía registro de antibioterapia previa en el 94%, antigüedad de los síntomas en el 65%, exploración fondo ojo en el 21%, presión del LCR en el 5%; el estudio del LCR fue adecuado, en base a los indicadores utilizados, entre el 88- 99% y en un 52% de los casos la utilización del TAC fue adecuada. El análisis de los indicadores de resultados puso de manifiesto que el tratamiento siguió el protocolo establecido en el 53,6% en meningitis bacterianas y el 79,5% en linfocitarias. El porcentaje de fallecimientos (2%) fue el principal Indicador de resultados seleccionado.

Conclusiones: Los indicadores empleados pone de manifiesto: hay una infrutilización de la exploración del fondo de ojo y en la determinación de la presión del LCR; existe una sobreutilización del TAC; en las meningitis bacterianas la elección del tratamiento se basa en los protocolos establecidos en algo más de la mitad de los casos. Este tipo de auditorías de calidad son útiles para identificar desviaciones en la utilización de protocolos y diseñar estrategias dirigidas a corregirlas.

327

ASILAMIENTOS MÁS FRECUENTES EN LCR DE PACIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA AGUDA EN NUESTRO HOSPITAL DURANTE EL PERIODO 2003-2005

J.D. Turiño, C. Liébana, I. Pedrosa, T. Sabaleta, M. Garre, M.D. Pérez, C. Miranda y M. de la Rosa

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Introducción: Lo más importante ante una posible meningitis bacteriana aguda es determinar el agente etiológico más común e iniciar precozmente el tratamiento antibiótico empírico, pues el retraso en el inicio de esta terapia está asociada con un desarrollo clínico adverso. Otro problema son las meningitis nosocomiales y dentro de ellas la infección de los sistemas de drenaje ventrículo peritoneales (DVP).

Objetivo: Conocer la frecuencia de los distintos microorganismos aislados en los líquidos cefalorraquídeos (LCR) procesados en nuestro laboratorio.

Material y método: Desde enero de 2003 a diciembre de 2005 realizamos un seguimiento de los LCR recibidos en nuestro laboratorio con petición de estudio bacteriano, registrando en una base de datos los aislamientos obtenidos y la sospecha diagnóstica. Posteriormente estos datos fueron tratados estadísticamente.

Resultados: Recibimos un total de 1309 LCR, 166 tuvieron cultivo positivo (12,7%). Por grupo de microorganismos el porcentaje de aislamientos fue: 90 cocos Gram positivos (CGP) (54,2%), 48 bacilos Gram negativos (BGN) (28,9%) y 21 bacilos Gram positivos (BGP) (12,7%). Los principales microorganismos fueron: 46 *Staphylococcus epidermidis* (27,7%), 14 *Propionibacterium acnes* (8,4%), 13 *S. haemolyticus* y *Streptococcus pneumoniae* (7,8% cada uno), 11 *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa* (6,6% cada uno), 6 *Listeria monocytogenes* (3,6%) y 2 *Neisseria meningitidis* (1,2%). Si realizamos el estudio por paciente el aislamiento de CGP descendió al 50,6% (n = 44), se mantuvo en los BGN 28,7% (n = 25) y en BGP subió al 13,8% (n = 12). Los aislamientos por microorganismos más frecuentes descendieron, salvo en *S. pneumoniae* y *L. monocytogenes*. En el 70% de los aislamientos (n = 116) tuvimos datos de la sospecha diagnóstica, y de ellos 91 (78,4%) estuvieron relacionados con DVP o cuadros con posible presencia de estos sistemas (hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia...).

Conclusión: Los CGP representan el mayor porcentaje de aislamientos. El gran porcentaje de BGN confirma la importancia de las meningitis nosocomiales. *S. pneumoniae* es el microorganismo aislado con más frecuencia en LCR de pacientes con sospecha de meningitis bacteriana aguda de la comunidad. El escaso número de aislamientos de *N. meningitidis* puede no representar los casos reales de meningitis bacteriana de la comunidad.

328

GENÉTICA EVOLUTIVA Y VARIABILIDAD DE LA PROTEÍNA PORB DE NEISSERIA MENINGITIDIS

R. Abad, R. Enríquez, B. Alcalá, C. Salcedo y J.A. Vázquez
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.

Introducción: La caracterización fenotípica de las cepas de *Neisseria meningitidis* se realiza mediante determinación del serogrupo, serotipo y serosubtipo, en función del polisacárido capsular, las proteínas de membrana externa de Clase 2/3 (PorB) y las proteínas de membrana externa de Clase 1 (PorA), respectivamente. La identificación del serotipo se realiza mediante un panel de anticuerpos monoclonales (Acms), pero un gran número de cepas resulta No Tipable (NT).

Objetivo: Analizar el carácter NT de las cepas de *N. meningitidis* mediante secuenciación del gen *porB* (gen que codifica para la proteína PorB) y su región promotora. El análisis de dicha secuencia y su comparación con la de cepas de *N. gonorrhoeae*, *N. lactamica* y *N. polysaccharea* permitirá describir los mecanismos de variabilidad de dicho gen.

Material y métodos: Secuenciación y análisis del gen *porB* en 262 cepas de *N. meningitidis* (169 NT), 55 de *N. gonorrhoeae*, 50 de *N. polysacchareae* y 78 de *N. lactamica*.

Resultados y discusión: En las 262 cepas de *N. meningitidis* se obtuvieron un total de 64 variantes alélicas, de las cuales 34 no se habían descrito previamente, no existiendo, además, alteraciones en la secuencia del gen que impidieran la expresión de la proteína. Un análisis más concreto de las regiones variables (RVs) (zona de reconocimiento de los Acms) permitió explicar el carácter NT en 88 de las 169 cepas NT, bien por ausencia de Acms capaces de reconocer las RVs ó sus variantes, bien porque el panel no incluye todos los Acms hasta el momento desarrollados. Las 81 cepas NT restantes presentan RVs que deberían ser reconocidas por

los Acms del panel. La ausencia de reacción podría deberse a alteraciones en la expresión de la proteína como consecuencia de variaciones de fase a nivel del promotor del gen *porB*. Para evaluar esta hipótesis se analizó la región promotora del gen *porB* de estas 81 cepas y se comparó con la de 10 cepas tipables, no encontrándose diferencias significativas que permitieran explicar la no tipabilidad de estas cepas. Se realizaron ensayos de Western-blotting para comprobar si los Acms eran capaces de reconocer las RVs con la proteína linealizada. En todos los casos se produjo un buen reconocimiento, por lo que es probable que la No Tipabilidad se deba a un enmascaramiento de los epítomos, bien por cambios conformacionales o bien por la unión de estas proteínas entre sí o con otras. Finalmente, la comparación con las secuencias correspondientes al gen *porB* de las otras neisserias mencionadas permitió la elaboración de un árbol evolutivo, que indica que la mayor parte de la variabilidad de esta proteína tiene su origen en mutaciones puntuales probablemente fruto de presión inmunológica, aunque los procesos de recombinación parecen jugar un papel en la evolución inter-especies a este nivel.

329

MENINGITIS BACTERIANAS EN ADULTOS. REVISIÓN DE 13 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL COMARCAL

M.A. Gil¹, A. Leach¹, C. Amador¹, M. López², C. Martínez², J. Ena¹, C. Benito¹ y F. Pasquau¹

¹Servicio de Medicina Interna y ²Sección de Microbiología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

Objetivo: Describir la etiología, presentación clínica y tratamiento de las meningitis agudas bacterianas (MAB) diagnosticadas en pacientes adultos en nuestro centro.

Método: Análisis retrospectivo de las historias de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y UCI diagnosticados de MAB desde Enero de 1993 hasta Diciembre de 2005.

Resultados: Se incluyeron 57 episodios en el estudio correspondientes a 56 pacientes. De ellos, el 68% eran varones, el 54% presentaba enfermedades de base y la edad media era de 52 (23) años. Los síntomas y signos clínicos más habituales fueron fiebre (93%) y rigidez de nuca (84%) y sólo el 63% de los casos presentaron la clásica tríada clínica. Los microorganismos causantes más frecuentes fueron *S. pneumoniae* 46%, *L. monocytogenes* 14% y *N. meningitidis* 12% y en el 16% no se llegó a un diagnóstico etiológico. Se documentó bacteriemia en el 51% de los episodios. El 63% de los casos recibieron tratamiento con esteroides pero sólo en el 52% se administraron antes o conjuntamente con el tratamiento antibiótico. Se utilizaron cefalosporinas de 3ªG como tratamiento empírico en el 93% de los episodios, solas o en combinación con otros antimicrobianos. La mediana del tiempo transcurrido desde que los pacientes llegaban al servicio de Urgencias hasta que recibían la primera dosis de antibiótico fue de 4 horas y media. Se analizó el subgrupo de pacientes con meningitis por *L. monocytogenes* y se observó que 7 de los ocho pacientes eran inmunocompetentes. Al compararlos con el resto de los episodios de meningitis de distinta etiología no se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en un recuento inferior de leucocitos [418/mm³ (342) frente a 3.976/mm³ (4.909), p < 0,000] y una menor concentración de proteínas [201 mg/dl (91) frente a 388 mg/dl (377), p < 0,006] en el líquido cefalorraquídeo.

Conclusiones: 1. Un tercio de los pacientes con meningitis no presenta el cuadro clínico completo. 2. *L. monocytogenes* como segundo aislamiento más frecuente, indica un cambio epidemiológico de las meningitis en nuestro medio y obliga a modificar el tratamiento antibiótico empírico. 3. Se puede optimizar el tratamiento inicial con la correcta utilización de esteroides y la disminución del tiempo de inicio del tratamiento antibiótico.

330

VARIABILIDAD DEL GEN *penA* Y RESISTENCIA A PENICILINA EN *NEISSERIA MENINGITIDIS*: ESTRUCTURA POBLACIONAL

R. Enríquez, R. Abad, B. Alcalá, C. Salcedo y J.A. Vázquez
 Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
 Majadahonda. Madrid.

Introducción: Las primeras cepas de *Neisseria meningitidis* con resistencia moderada a penicilina (*penI*) (concentración mínima inhibitoria (CMI) $\geq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$), fueron realizadas en la década de los 80 en diferentes partes del mundo. En España se ha pasado de un 0,4% de cepas *penI* en 1985 a un 57,3% en 2005. La reducción en la susceptibilidad a este antibiótico se debe fundamentalmente a la disminución de afinidad por la penicilina de la proteína PBP-2 como consecuencia de alteraciones en el gen *penA* que codifica para dicha proteína.

Objetivo: de este estudio es analizar la variabilidad de la secuencia del gen *penA* y su posible asociación con los diferentes niveles de sensibilidad a penicilina. Con objeto de analizar el modelo evolutivo de dicho gen, las secuencias se compararán con las obtenidas en otras especies del género *Neisseria*.

Material y métodos: Se secuenció un fragmento de 1191 pb en 265 cepas de *N. Meningitidis*, *N. cinerea* y 73 de *N. lactamica*. Para el análisis de la evolución de la incidencia de cepas *penI* en España se utilizaron los datos procedentes de la colección del ISCIII, que cuenta con más de 17000 cepas aisladas desde 1978 hasta la actualidad. La aportación de los procesos de recombinación y/o de mutaciones puntuales en la variabilidad del gen fue analizada mediante el programa informático Splits Tree 3.2.

Resultados y discusión: Si bien la incidencia de cepas *penI* ha sufrido un gran incremento en los últimos 20 años, los niveles de resistencia alcanzados siguen siendo moderadamente bajos. Así, en 2005 un 61% del total de cepas *penI* presentó una CMI de tan sólo 0,12 $\mu\text{g/ml}$, un 34,5% de 0,25 $\mu\text{g/ml}$, y sólo un 4,5% de 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Esta homogeneidad en el nivel de resistencia intermedia mantenida en el tiempo, sin embargo, no tiene correspondencia en la variabilidad del gen *penA*, responsable de dicha característica. Se encontraron 24 alelos entre las cepas sensibles y más de 50 entre las cepas *penI*. Todas las variantes del gen *penA* observadas entre las cepas sensibles fueron producto de mutaciones puntuales, mientras que entre las cepas *penI* se observaron tanto procesos de recombinación como de mutación. Las secuencias del gen en las cepas de *N. lactamica* y de *N. cinerea* parecen mostrar una evolución paralela a la que se está produciendo en *N. meningitidis*. La mayor parte de los alelos encontrados parecen estar codificando el mismo tipo de proteína, lo que explicaría la ausencia de correlación entre la gran variabilidad obtenida y el bajo nivel de resistencia observado.

331

ETIOLOGÍA DE LAS MENINGITIS NO VÍRICAS EN EL ÁREA DE SALUD 10 DE VALENCIA

A. Rodríguez, B. Casado, L. Ariño, V. Quintero, M. Canós, C. Inigo y J.M. Nogueira

Servicio Microbiología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Objetivo: Conocer la etiología de las meningitis no víricas diagnosticadas en el HU Dr. Peset en los últimos 7 años y su evolución en el tiempo.

Material y método: Se analizan de forma retrospectiva los LCR durante el período 1999 - 2005. Se obtuvieron los datos de SIL del L. de Microbiología, registro de admisión de pacientes y la memoria del 2002 del H Peset.

Resultados: Los líquidos estudiados fueron 3.733, 62 tuvieron un aislamiento positivo. La Tasa de Incidencia fue de $\sim 0,06$ ‰ persona-año para la población pediátrica, de 0,05‰ en mayores de 64 años, y ligeramente inferior para la pobla-

ción de 15-64 años: 0,01‰ persona-año. La Incidencia en global de las causas de meningitis no víricas según edades, experimento una evolución decreciente muy marcada en la población infantil y en mayores de 64 años en menor grado. Siendo la causa principal de meningitis en los niños las de origen bacteriano y agudas. Se aislaron 18 *N. meningitidis* (28%), 13 *S. pneumoniae* (21%), 6 *L. monocytogenes* (9,5%), 5 *H. influenzae* b (8%) y 2 *S. agalactiae* (3,2%). Meningococo B fue el serogrupo más frecuente con una mayor incidencia en la población pediátrica. La frecuencia con la que aparece *S. pneumoniae* en la población adulta se mantiene en una constante, a diferencia de la población infantil, donde no se aíslan en la población lactante y sólo en el año 99 se da 1 caso en un menor de 15 meses. Según la edad del enfermo, servicio desde donde se extrae la muestra de LCR y las características propias del microorganismo, el porcentaje de gérmenes responsables de M. subagudas/crónicas es del 6,3% (hongos y micobacterias) y del 11,11% para las M. nosocomiales (*A. baumannii*, *Klebsiella/E. coli* en > 64 años, SCN y *S. aureus* de ingresos en sala).

Conclusiones: La meningitis bacteriana aguda es la más frecuente. *N. meningitidis* serogrupo B, es la causa más frecuente de meningitis en la población pediátrica. *S. pneumoniae*, es la causa más frecuente de meningitis en la población adulta. Desde enero de 2002 no se han aislado *N. meningitidis* serogrupo C y los casos de meningitis por *S. agalactiae* han descendido, ambos hechos podrían guardar relación con la campaña de vacunación efectuada contra el meningococo C introduciendo la vacuna conjugada en el 2000-2001 y el cribaje sistemático a la embarazada para la detección del *S. agalactiae*. Ha disminuido la incidencia de *N. meningitidis* serogrupo B en la población pediátrica en los 3 últimos años

332

MENINGITIS POR LEVADURAS EN UN HOSPITAL GENERAL: INCIDENCIA Y ACTIVIDAD IN VITRO DE DIFERENTES ANTIFÚNGICOS DURANTE UN PERÍODO DE 18 AÑOS

J. Martínez-Alarcón*, T. Peláez, L. Alcalá, M. Torres, M.J. Goyanes, R. Insa y E. Bouza

Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción: La meningitis por levaduras es un cuadro clínico infrecuente. Existen pocos trabajos en la literatura sobre su incidencia y repercusión en un hospital general.

Objetivos: Analizar: El espectro y distribución de las especies de levaduras causantes de meningitis y los factores de riesgo de la población afectada durante los últimos 18 años (1988-2005).

Métodos: La sensibilidad de las levaduras se realizó utilizando el método de microdilución en caldo siguiendo las recomendaciones del CLSI (NCCLS, M27-A) y/o el método de Sensititre YeastONE. Los antifúngicos utilizados fueron: anfotericina B (AB), fluconazol (FZ), itraconazol (IZ), ketoconazol (KZ), y 5-fluorocitosina (5-FC).

Resultados: Durante el período de estudio, se evaluaron un total de 122 episodios de meningitis de 119 pacientes. 21% presentaron fungemia concomitante causada por la misma especie. *Cryptococcus neoformans* (39%) fue la especie predominantemente aislada, seguida de *C. albicans* (21%) y *C. parapsilosis* (16%). Los factores de riesgo de los pacientes afectados fueron VIH (47%), pediátricos (17%), neurocirugía (13%), oncología (7%) y trasplante de órgano sólido (4%). En pacientes VIH, *C. neoformans* (71%), fue la levadura más frecuentemente aislada; siéndolo *C. albicans* en pacientes oncológicos no-VIH (57%). *C. albicans* y *C. parapsilosis* fueron igualmente predominantes en los pacientes pediátricos (19% cada una). La CMI₉₀ de anfotericina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, y 5-fluorocitosina ($\mu\text{g/ml}$) fueron: *C. neoformans* (0,5, 4, 0,25, 0,06, 4), *C. albicans* (0,25, 0,5, 0,06, 0,008, 0,5) y *C. parapsilosis* (0,5, 8,1, 0,5, 0,125).

Conclusiones: La meningitis por levaduras normalmente afecta a pacientes con enfermedades de base y factores de riesgo, principalmente pacientes VIH, pediátricos, oncológicos y de neurocirugía. La mayoría de las levaduras aisladas fueron sensibles a los antifúngicos convencionales.

333

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS MENINGITIS POSQUIRÚRGICAS POR ENTEROCOCCUS SPP

A. Rodríguez Guardado^a, J.M. Torres^c, A. Blanco^c, J.A. Maradona^b, J.A. Cartón^b, V. Asensi^b y F. Pérez^d

^aMedicina Interna, ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, ^cNeurocirugía, ^dMicrobiología y ^eUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Central de Asturias.

Objetivo: La meningitis posquirúrgica enterocócica es una enfermedad infrecuente. Se describen las características clínicas y epidemiológicas de esta entidad.

Métodos: Se revisaron de forma retrospectiva todas las meningitis nosocomiales posquirúrgicas producidas por *Enterococcus spp* diagnosticados entre los años 1994-2003.

Resultados: Durante el periodo de estudio se revisaron 20 casos de meningitis enterocócica posquirúrgica (60% mujeres, edad media 55,4 [18,1] años, límites 16-78) y constituyeron un 7,6% (20/261) de los casos de meningitis nosocomial diagnosticados en nuestro hospital. El 70% de las infecciones tuvieron lugar en la unidad de neurocirugía y las restantes en la UCI. La media de tiempo transcurrido entre la cirugía y el diagnóstico de la infección fue de 26,6 [14,8] días (límites 7-61 días). Las enfermedades subyacentes más frecuentemente diagnosticadas fueron: hemorragia cerebral (55%), neoplasias del SNC (25%), TCE (15%) e hidrocefalia (5%). Doce pacientes eran portadores de un catéter intraventricular, 5 casos tenían una fístula de LCR y tres DVP. Once pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo. Dieciocho (90%) aislados fueron *E. faecalis*, uno un *E. faecium* y otro como *E. durans*. En 12 pacientes la infección fue polimicrobiana. En ocho casos el microorganismo se aisló también en el catéter intraventricular. En 8 casos el microorganismo fue también aislado en el catéter intraventricular. El tratamiento más frecuentemente usado fue la vancomicina y en 5 pacientes se añadió vancomicina intratecal (20 mg/día). En 8 pacientes se retiraron los catéteres intraventriculares. Cuatro pacientes murieron debido a la infección. La mortalidad se asoció a la no retirada del catéter ($p = 0,043$). La tasa de mortalidad no fue diferente en los pacientes tratados intratecalmente. Las enfermedades subyacentes, la presencia de infecciones polimicrobianas no influyeron significativamente en la mortalidad.

Conclusiones: *Enterococcus spp* es una causa infrecuente de meningitis nosocomial asociada a procedimientos neuroquirúrgicos y a la presencia de dispositivos intraventriculares y debe ser incluido en el diagnóstico de las meningitis nosocomiales. Se asocia con una alta tasa de mortalidad.

334

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS MENINGITIS POSTQUIRÚRGICAS PRODUCIDAS POR ACINETOBACTER BAUMANNII

A. Rodríguez Guardado^{a*}, A. Blanco^{b*}, V. Pintado^{c**}, J.M. Torres^{c*}, F. Pérez^{c*}, M. Lantero^{d*}, E. Bustillo^{e*}, E. Tenza^{b*}, V. Asensi^{d*}, J.A. Cartón^{d*} y J.A. Maradona^{d*}

^aMedicina Interna^a, ^bUCI^b, ^cNeurocirugía^c, ^dEnfermedades Infecciosas ^eDiseases^e, ^fEnfermedades Infecciosas^f, ^gMicrobiología^g, ^hBioestadística^h, ⁱHospital Central de Asturias, ^jHospital Ramón y Cajal.

Introducción: El tratamiento de las meningitis nosocomiales producidas por *Acinetobacter baumannii* multiresistente es complejo. Se describen los hallazgos clínicos y la evolución de una serie de meningitis nosocomiales posquirúrgicas pro-

ducidas por *A. baumannii* tratadas con diferentes opciones terapéuticas.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente todos los episodios diagnosticados en el Hospital Central de Asturias, Oviedo, y el Hospital Ramón y Cajal, Madrid, entre 1990-2004.

Resultados: Durante el periodo de estudio se recogieron un total de 64 episodios (incidencia 13,7%). El tratamiento antibiótico instaurado se consideró adecuado en 57 pacientes, falleciendo 2 pacientes antes del mismo. Treinta y cuatro pacientes recibieron tratamiento intravenoso en monoterapia con: carbapenems (28 casos), ampicilina-sulbactam (5 casos) y otros (2 casos). Se utilizó tratamiento parenteral combinado: con imipenem (3 casos) o ceftazidima (2 pacientes) más aminoglicósidos. Veintidós pacientes recibieron una combinación de tratamiento intravenoso e intratecal con ambas formas de colistina (7 casos), carbapenems más aminoglicósidos intravenosos e intratecales (4 casos) o solo intratecales (8 casos), y otras combinaciones (3 casos). Los enfermos se trataron durante una media de 17,4 [8,3] días (rango 3-44). La mortalidad fue inferior en los pacientes que habían recibido tratamiento por vía intratecal frente a los que solo recibieron tratamiento parenteral (4 casos vs. 18 $p = 0,095$), y entre los que habían recibido tratamiento con colistina intratecal frente a los aminoglicósidos (0 casos vs. 4) pero sin diferencias significativas. En 42 casos se produjo la curación y el resto falleció a consecuencia de la infección. La mortalidad se asoció a un tratamiento inadecuado (15 vs. 7 casos, $p = 0,0002$, OR: 1,467; [1,102-1,951]), a la no retirada del catéter ($p = 0,007$, OR: 4,88 [1,27-19,48]), demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (37 horas vs. 34, $p = 0,004$) y a la presencia de deterioro del nivel de conciencia durante el transcurso de la meningitis (17 vs. 19, $p = 0,0001$ OR = 9,31 [2,379-36,458]).

Conclusiones: La meningitis nosocomial por *Acinetobacter* se asocia a una alta mortalidad que es inferior en aquellos pacientes que reciben tratamiento intraventricular. La colistina es una opción al menos tan eficaz como los carbapenems en el tratamiento de esta entidad.

335

UTILIDAD DE LA COLISTINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS MENINGITIS POSTQUIRÚRGICAS PRODUCIDAS POR ACINETOBACTER BAUMANNII

A. Rodríguez Guardado, A. Blanco, J.M. Torres, F. Pérez, M. Lantero, V. Pintado*, E. Bustillo, E. Tenza, V. Asensi, J.A. Cartón y J.A. Maradona

Hospital Central de Asturias, *Hospital Ramón y Cajal.

Introducción: El tratamiento de las meningitis nosocomiales producidas por *Acinetobacter baumannii* multiresistente es complejo. Se describe la evolución de una serie de meningitis nosocomiales posquirúrgicas producidas por *A. baumannii* tratadas con colistina.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente todos los episodios de meningitis nosocomiales producidas por *A. baumannii* diagnosticados en el Hospital Central de Asturias entre 2000-2005 tratadas con colistina. La dosis de colistina intravenosa utilizada fue de 80 mg/8 horas. La dosis por vía intratecal fue de 10mg/12 horas.

Resultados: Se revisaron 9 episodios de meningitis que recibieron tratamiento con colistina intravenosa e intratecal. El 77,8% de las infecciones tuvo lugar en la UCI y el resto en Neurocirugía. El tiempo transcurrido entre la realización de la cirugía y la aparición de la infección fue de 30 [15,11] (rango 12-58) días. Las enfermedades neuroquirúrgicas subyacentes fueron: hemorragia cerebral (55,6%), TCE (33,3%) y neoplasias (11,1%). En 7 casos eran portadores de un catéter intraventricular con una media de permanencia previa a la infección de 31,38 días [13,7] (rango 16-58), y en 2 casos se demostró una fístula de LCR. Todos los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo. El 55,5%

de los pacientes presento colonización por *Acinetobacter baumannii* en los 7 días previos a la aparición de la infección. La media de retraso hasta la instauración de un tratamiento adecuado fue de 35 horas [12], rango (24-50). En 3 pacientes la meningitis fue polimicrobiana. Un paciente presento una meningitis por un microorganismo resistente a colistina por lo que se trato con una combinación de colistina 160 mg/8 horas, colistina intratecal y rifampicina 600 mg/iv / 24 horas con buena evolución. Los enfermos se trataron durante una media de 21,7 [4,6] días (rango 15-28). No se produjo ningún fallecimiento, aunque dos enfermos, en los que no se habían retirado los catéteres intraventriculares recidivaron. No se objetivo deterioro en la función renal en ningún caso.

Conclusiones: La combinación de colistina intravenosa e intratecal es una combinación segura y eficaz en el tratamiento de las meningitis por *A. baumannii* multiresistente aunque su eficacia depende de la retirada de los dispositivos intraventriculares.

336

LAS NUEVAS TÉCNICAS MOLECULARES APLICADAS AL DIAGNÓSTICO DE LAS MENINGITIS MENINGOCOCICAS Y NEUMOCOCICAS

E. Sulleiro¹, G. Codina¹, F. Tubau², S. Barroso³, M. Rebollo⁴, C. Radice⁵, M. Giménez⁶, V. Calvet⁷, M.A. Meseguer⁸, J. Colomina⁹, C. Salcedo¹⁰ y A. Andreu¹

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). H. Vall d'Hebron¹, H. Bellvitge², H. Virgen del Rocío³, H. Sant Pau⁴, H. Gregorio Marañón⁵, H. Germans Trias i Pujol⁶, CS Parc Taulí⁷, H. Ramón y Cajal⁸, H. de la Ribera⁹, CNM Carlos III¹⁰.

Objetivos: Estimar la eficacia de tres técnicas genéticas para el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda (MBA).

Material y métodos: Se realizaron tres técnicas diferentes de PCR a tiempo real en líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre de los pacientes diagnosticados de MBA de adquisición comunitaria incluidos en el proyecto 12a de Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). La primera de ellas (PCR-TR1) utiliza sondas específicas para *N. meningitidis* (Nm), *S. pneumoniae* (Sp) y *H. influenzae* (Hi). La segunda (PCR-TR2) diferencia Nm, Sp y Hi por temperatura de melting y una tercera (PCR-16S) para amplificación de un fragmento del gen que codifica el 16S DNA complementada con una hibridación con chips de DNA. La tinción de Gram y los cultivos de LCR y sangre se realizaron de forma convencional.

Resultados: De 308 muestras de LCR se realizó tinción de Gram a 300, siendo 161 positivas (52%), cultivo en 302, siendo positivos 207 (67%) y una de las tres técnicas de PCR a 181 de las que fueron positivas 134 (74%). En sangre, se realizaron 282 cultivos de los que 151 (53,5%) fueron positivos y PCR por una de las tres técnicas a 117, de las que fueron positivas 26 (22%). Al diagnóstico de meningitis meningocócica se llegó en 79 casos (27%), 53/79 (67%) por cultivo de LCR, 52/56 (93%) por PCR de LCR, 28/70 (40%) por hemocultivo y 16/37 (43%) por PCR de sangre. La meningitis neumocócica se diagnosticó en 115 casos (39%), 95/115 (83%) por cultivo de LCR, 64/73 (88%) por PCR de LCR, 74/111 (67%) por hemocultivo y 10/48 (21%) por PCR de sangre. Del análisis por separado de las tres técnicas moleculares, de los casos en los que se realizó PCR y cultivo en LCR, la PCR-TR1 detectó 25 Nm y 25 Sp de los que crecieron 16 y 24 en cultivo respectivamente. La PCR-TR2 en LCR detectó 7 Nm y 7 Sp de los que 9 y 10 crecieron en el cultivo. La PCR-16S detectó 10 meningococos y 28 neumococos en LCR, de los que 8 y 26 crecieron en cultivo.

Conclusiones: En LCR las técnicas moleculares, sobretudo para meningococo, se han revelado como más sensibles (con diferencias en función de la utilizada) que el examen microscópico y el cultivo, pudiéndose obtener los resultados en menos de 24 horas. A pesar de ello, la tinción de Gram sigue

siendo una técnica que permite aproximadamente en la mitad de los casos un diagnóstico rápido y específico. El cultivo sigue siendo necesario para poder realizar estudios epidemiológicos y de sensibilidad.