

Meningitis en Pediatria

**XXVIII Seminario Internacional de
Microbiología Clínica, H. de La Princesa**

**Dr. Fernando Baquero
Hospital Infantil La Paz
Madrid**

Tratamiento empírico

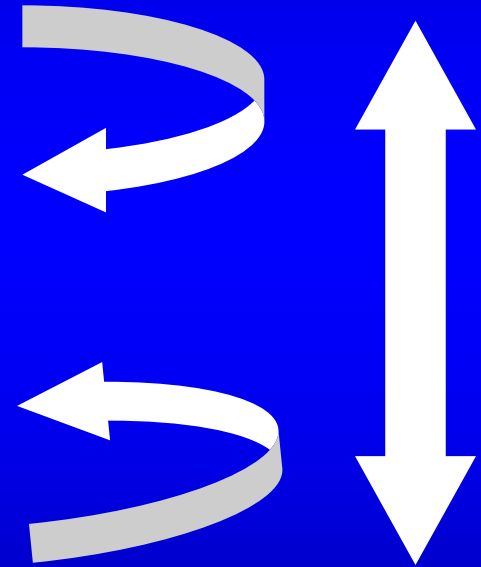
- Menores de 3 meses

Ampicilina + Cef 3^aG

- Mayores de 3 meses

Cef 3^aG + Vancomicina

RESISTENCIAS



VACUNACIÓN

Etiología meningitis neonatal vertical

66 aislamientos en sangre o LCR

Bacteria	Frecuencia
EGB	Ampicilina + Cefotaxima
<i>E.coli</i>	
<i>Klebsiella spp.</i>	6 %
<i>Enterococcus spp.</i>	3 %
<i>Listeria</i>	2 %

Sensibilidad antibiótica del SGB

Antibiótico	Sensibilidad (%)
Ampicilina	100
Cefotaxima	100
Gentamicina	100
Vancomicina	100
Eritromicina	87.5
Clindamicina	88.2

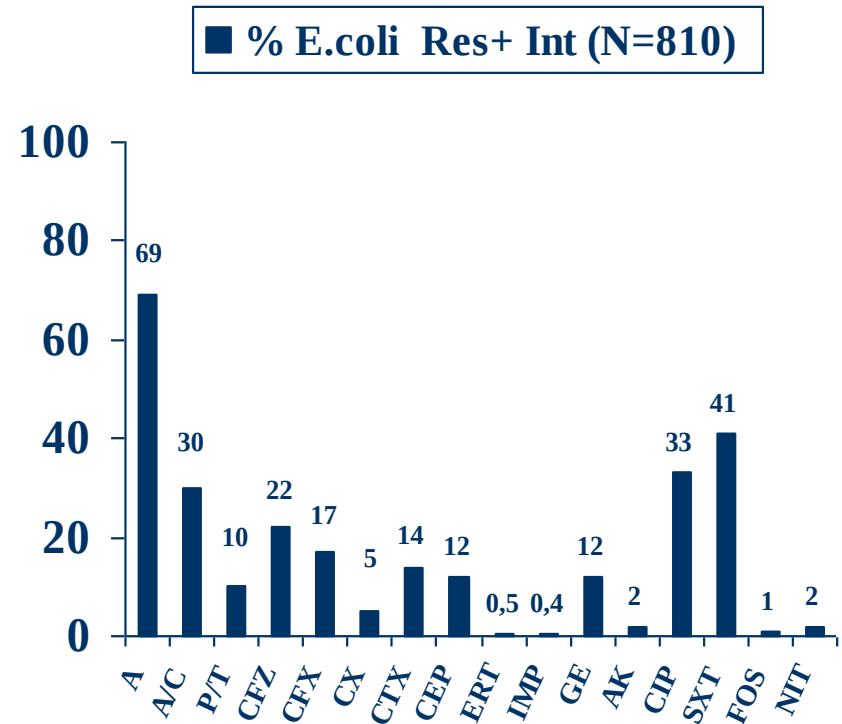
E. Coli y Klebsiela spp.

Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)

- Resistencia a todas las cefalosporinas
- Con frecuencia asocian resistencia a:
 - Amox/clav
 - Quinolonas
 - Aminoglucósidos
 - Cotrimoxazol
- Elección: carbapenems

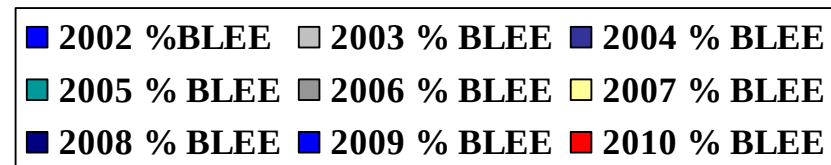
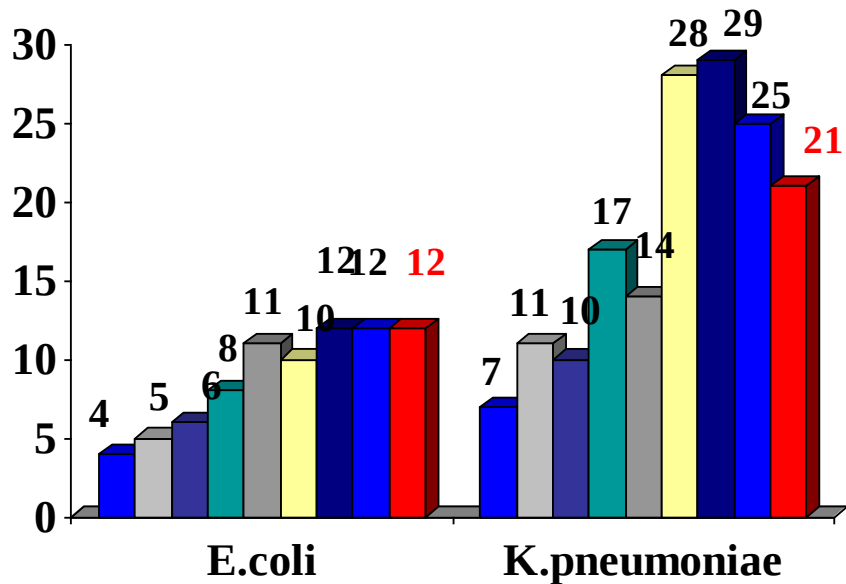
E.coli 2010

- ♦ *E.coli*: 810 pacientes
- ♦ Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): 12%
 - Resistencia a cefalosporinas y aztreonam
 - frecuente asociación de resistencia a fluorquinolonas, gentamicina y cotrimoxazol.
- ♦ *E.coli* Amp C: 2%
- ♦ Metalobetalactamasas(resistencia a carbapenem) 2 casos
- ♦ Resistencia a amoxicilina/clavulánico 30%
- ♦ Resistencia a fluorquinolonas 33%

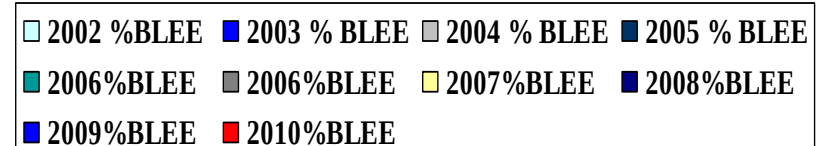
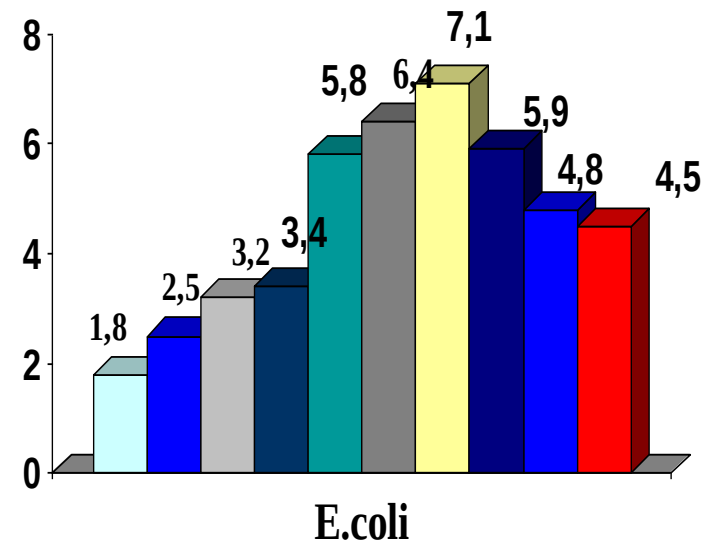


Bacteriemias *E.coli*: 134 casos

Evolución de Beta-lactamasas de espectro extendido BLEE(%)

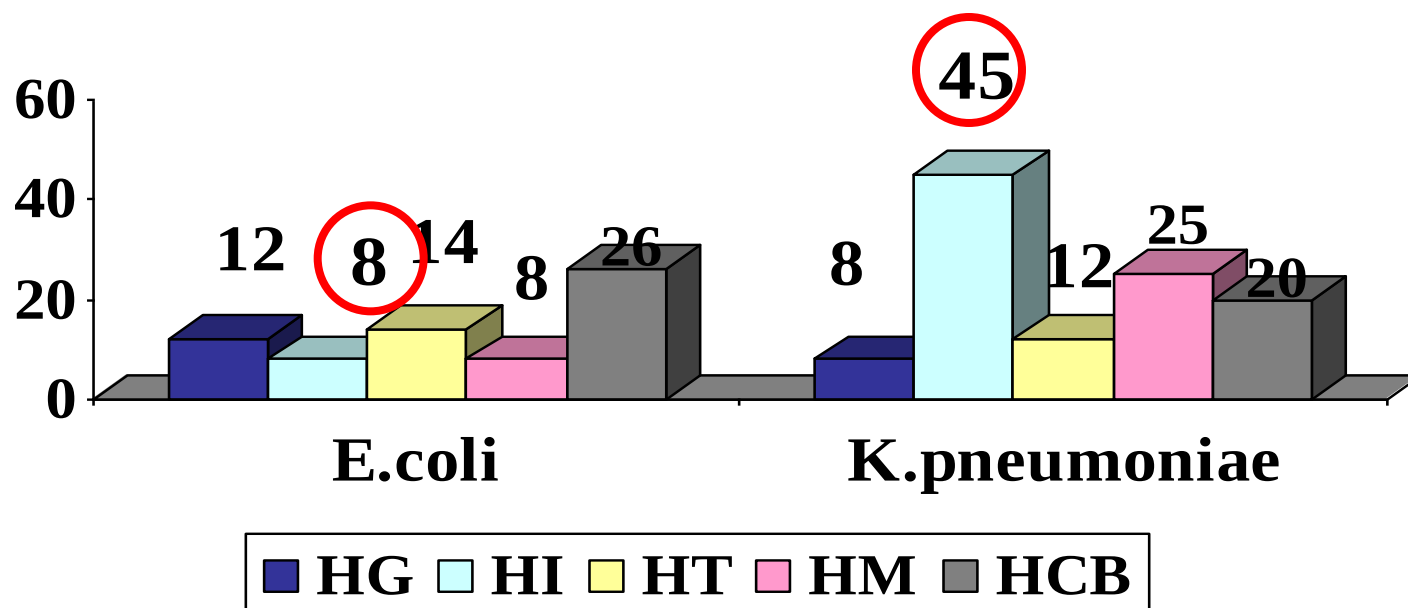


Pacientes hospitalizados HULP



Pacientes extrahospitalarios HULP

% aislamientos BLEE (2010)



SENSIBILIDAD (EN %) DE LOS MICROORGANISMOS NOSOCOMIALES MÁS FRECUENTEMENTE AISLADOS EN NEONATOLOGÍA EN PACIENTES INGRESADOS (2010)

NEONATOLOGÍA: % AISLAMIENTOS SENSIBLES

GRAM NEGATIVOS	Nº	A	T	A/C	P/T	CFZ	CFX	CX	CTX	CZ	CFP	AZ	IM	ME	GE	TO	AK	SXT	FOS	CI LV*	CO
<i>E.coli</i>	62	35	27	70	97	91	94	98	97	97	98	97	100	100	86	80	100	67	100	91	NP
<i>K.pneumoniae</i>	42	/	/	28	77	/	37	95	40	40	41	37	100	100	41	36	100	94	86	50	100
<i>E.cloacae</i>	64	/	33	/	68	/	/	/	69	69	97	69	100	100	98	97	100	39	97	100	98
<i>P.aeruginosa</i>	22	/	60	/	89	/	/	/	/	74	74	68	89	89	91	100	95	/	/	100	100
<i>S.maltophilia</i>	17	/		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	100	/	100*	37

Meningitis en lactantes 1-3 meses

Estudio retrospectivo (12 Octubre y La Paz)

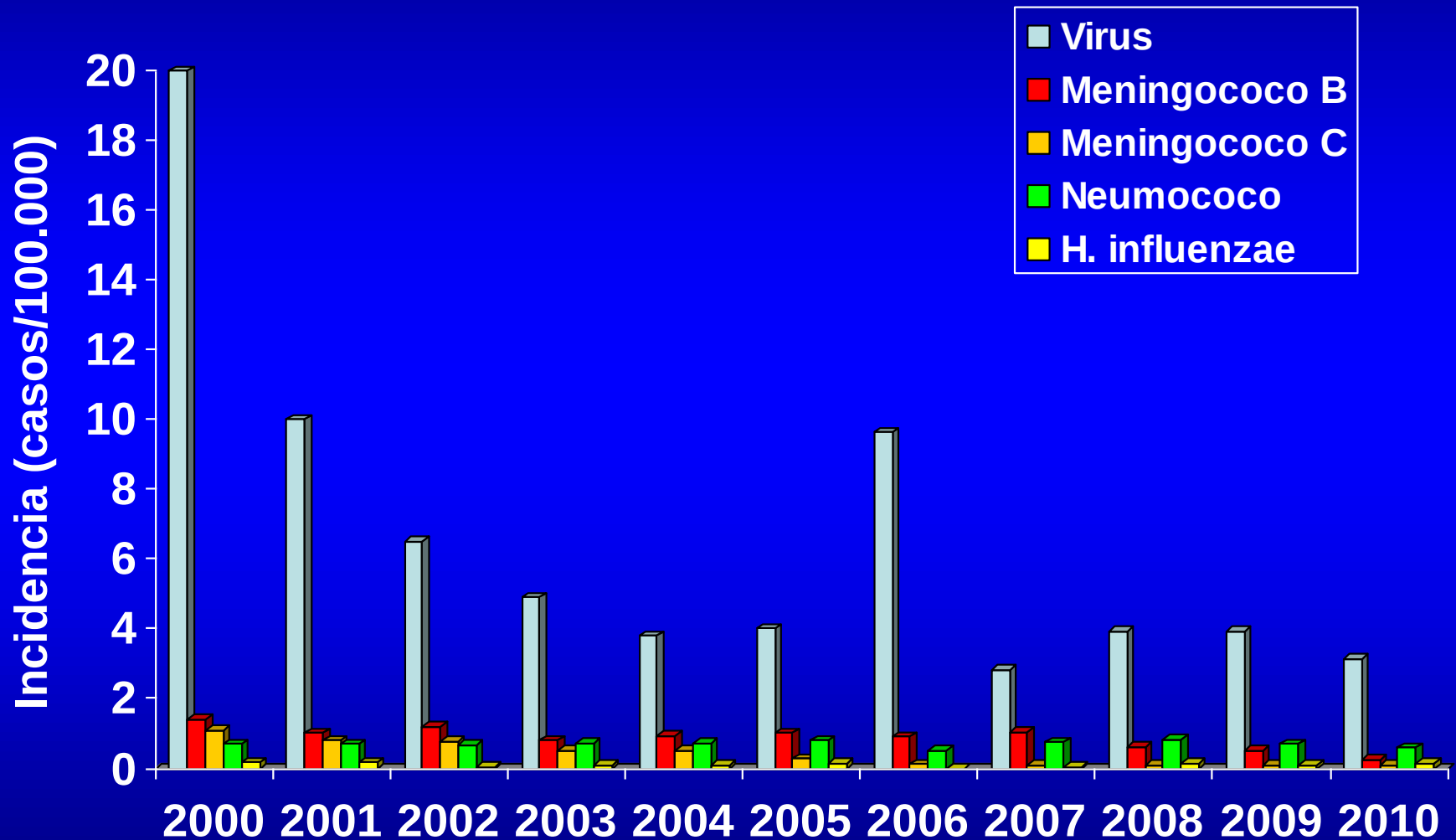
Meningitis con cultivo LCR positivo (2000-05)

15 Aislamientos	
<i>S. agalactiae</i>	7
<i>S. pneumoniae</i>	5
<i>N. meningitidis</i>	3

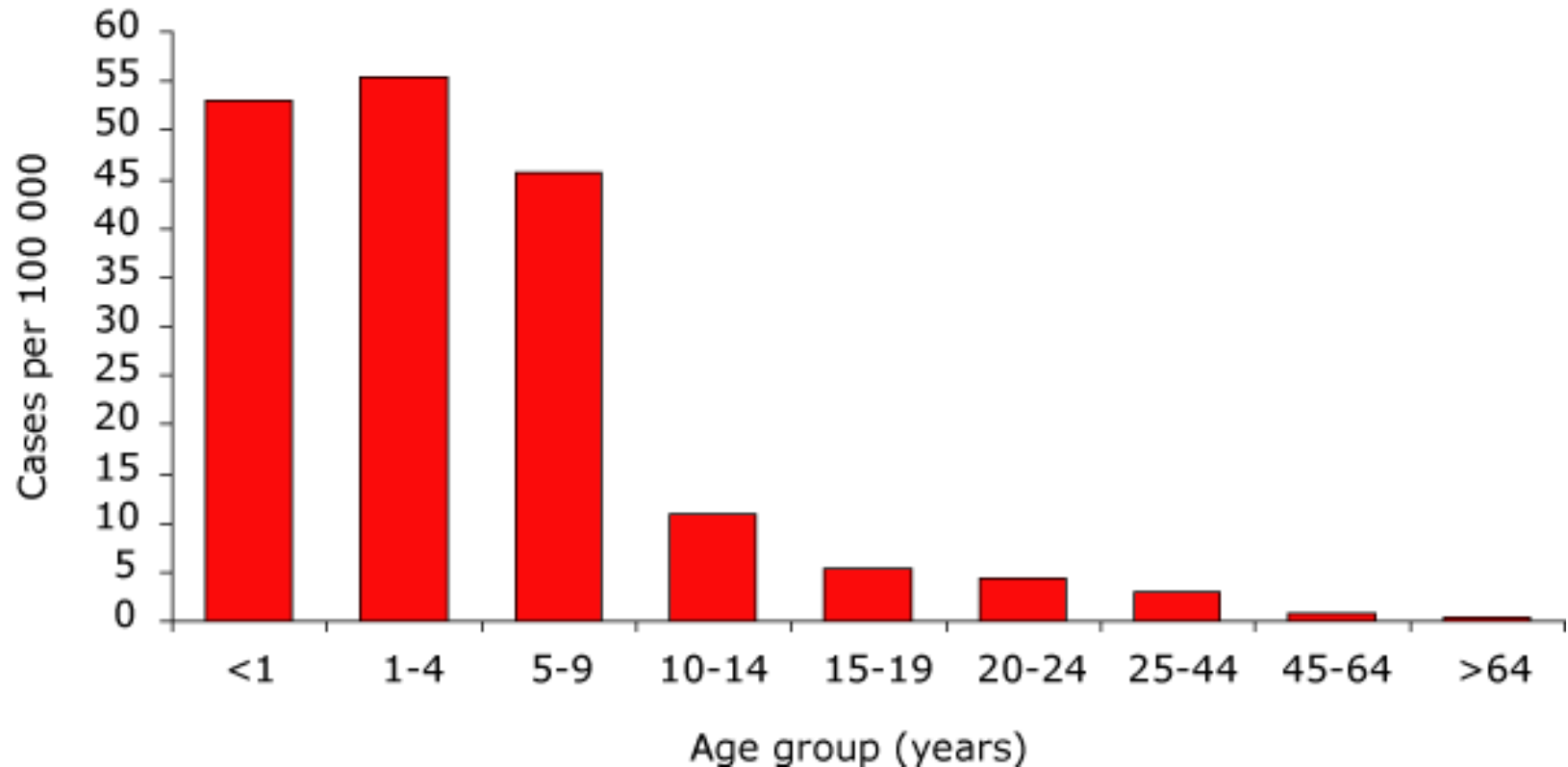
¿Cuál es el tratamiento más adecuado?

Bacteria	Ampicilina	Cef 3 ^a G	Vancomicina
S. agalactiae	S	S	S
Meningococo	S-I	S	R
S. pneumoniae	30% R	S (20% R)	S
Listeria	S	R	S

Etiología de la meningitis >3 meses



Meningitis vírica, 2006

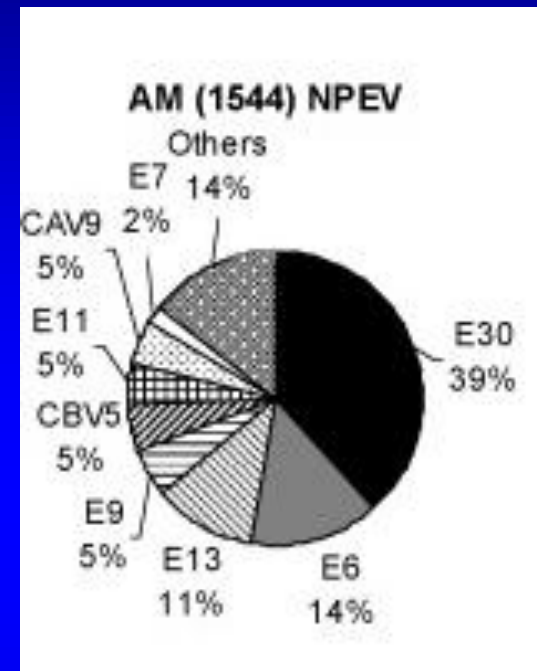
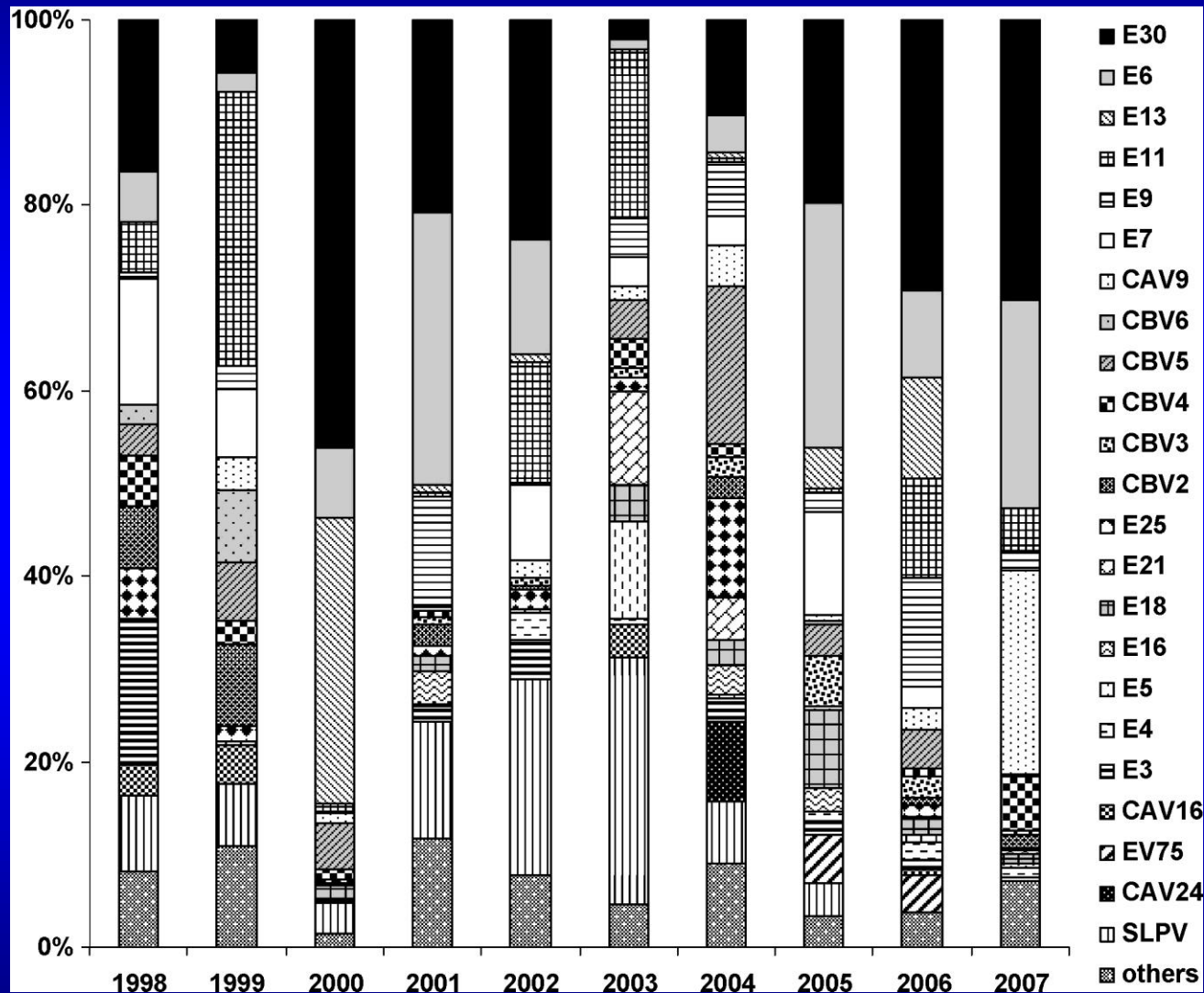


¿Qué enterovirus?

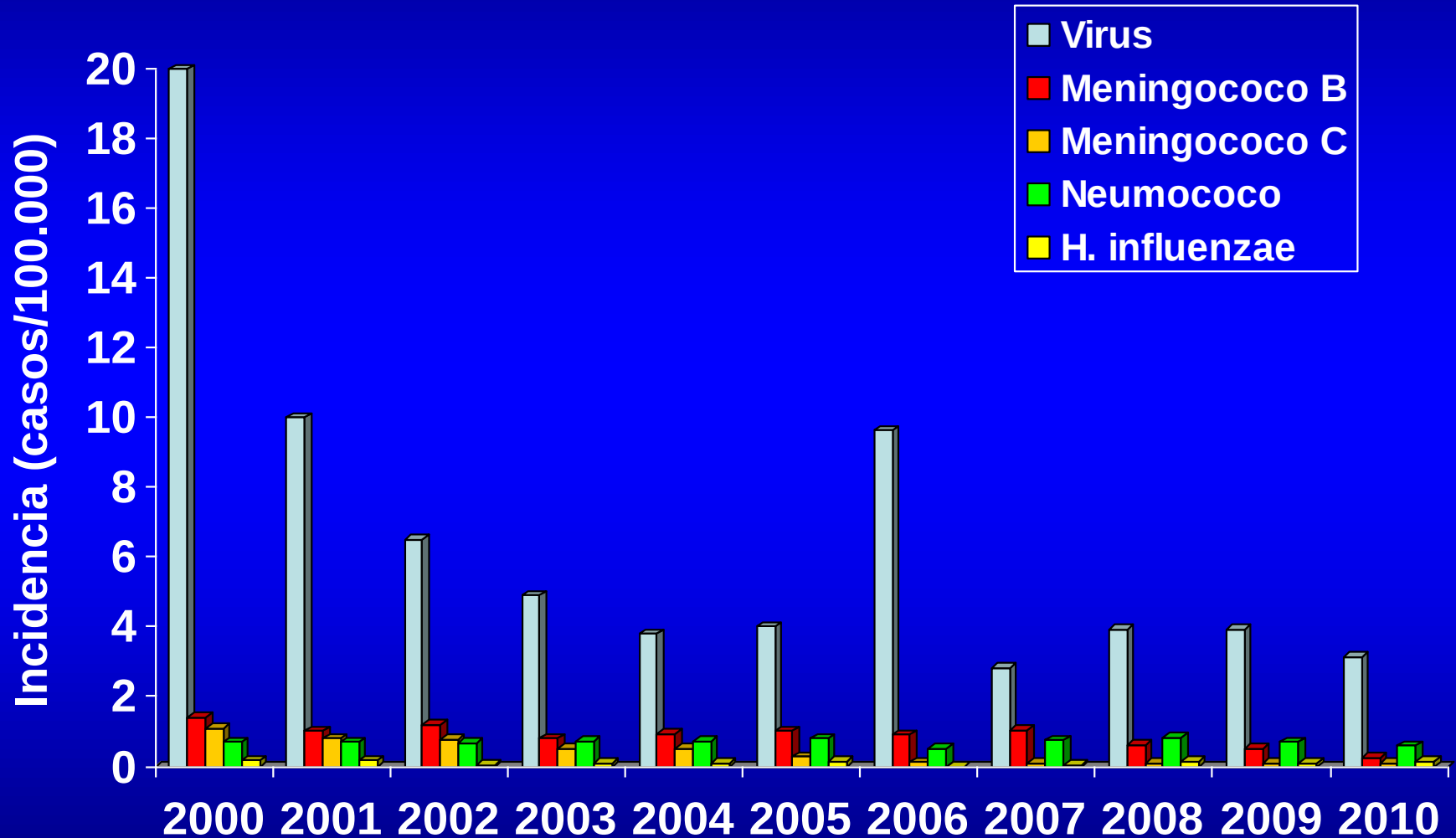
TABLE I. Distribution of the Different Enterovirus Serotypes Identified During 2006 in Relation to Clinical Syndrome

Enterovirus serotype	In aseptic meningitis	In other cases
Echo 30	71	7
Echo 6	12	4
Echo 9	10	5
Echo 13	5	—
EV 75	3	2
Echo 18	4	1
Coxsackie A9	3	1
Echo 11	4	—
Echo 14	2	—
Coxsackie B5	1	—
Coxsackie B4	—	1
Echo 29	—	1
Echo 4	1	—
Total	116	22

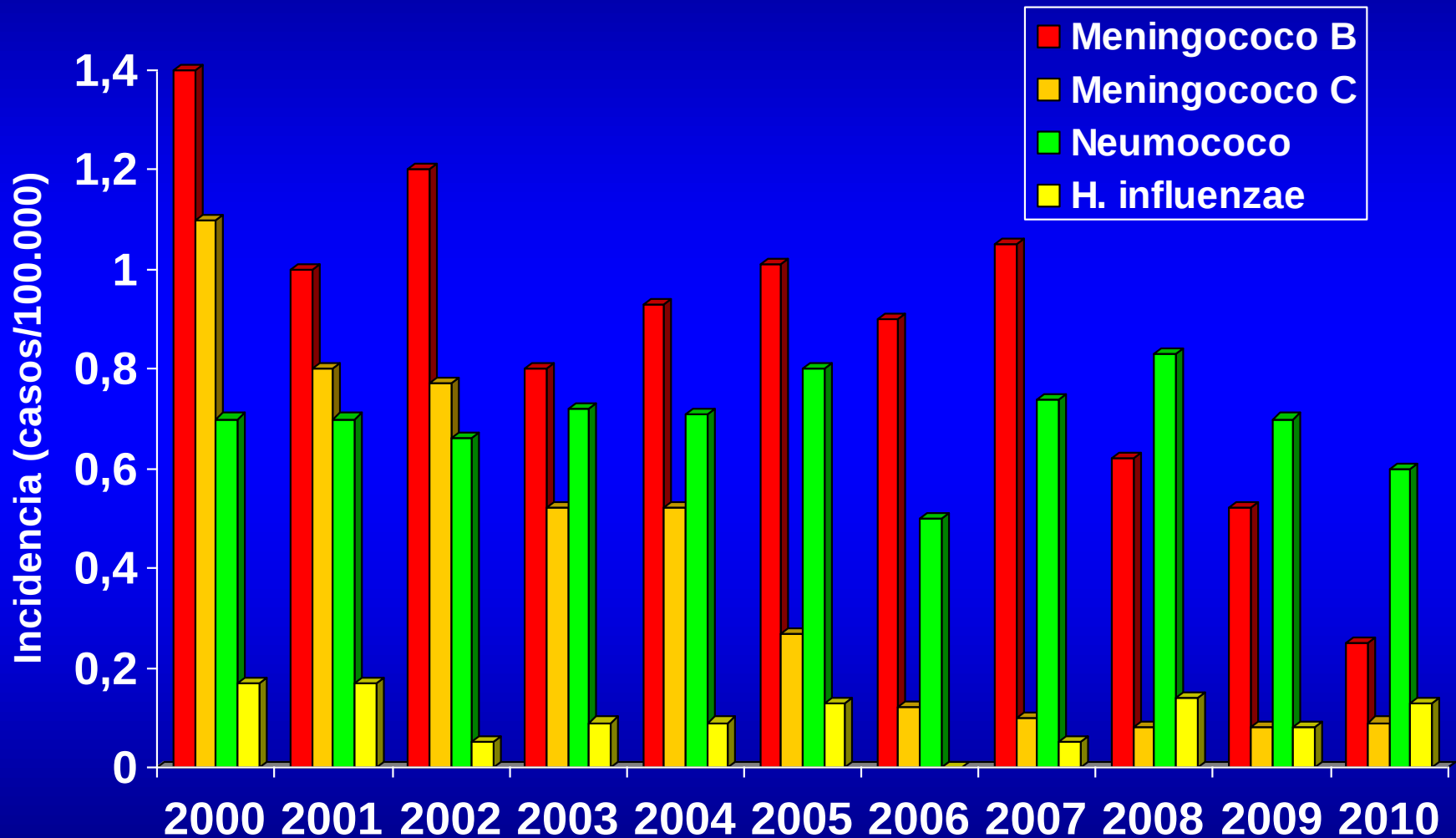
Enterovirus España, 1998-2007



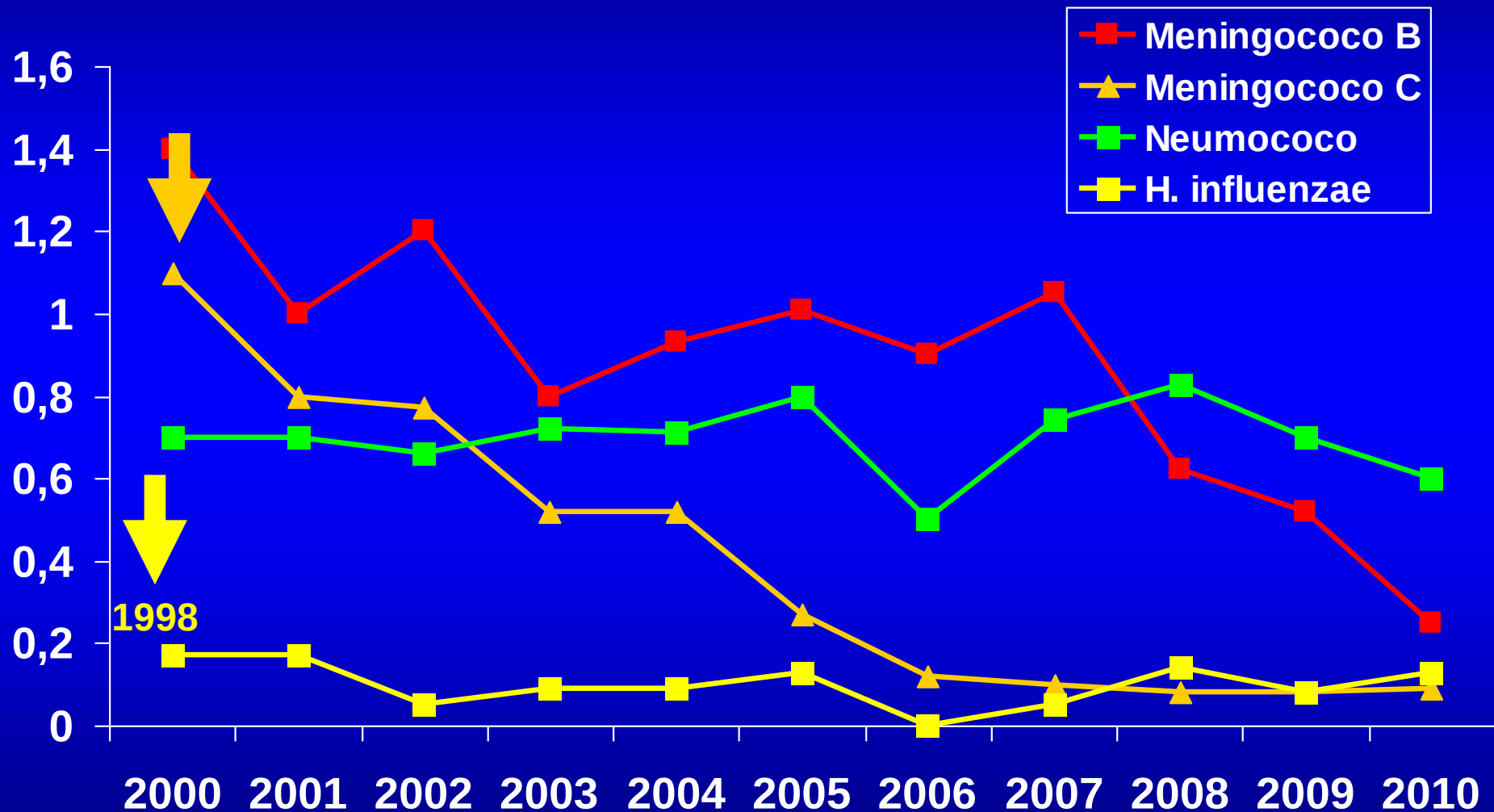
Etiología de la meningitis CAM



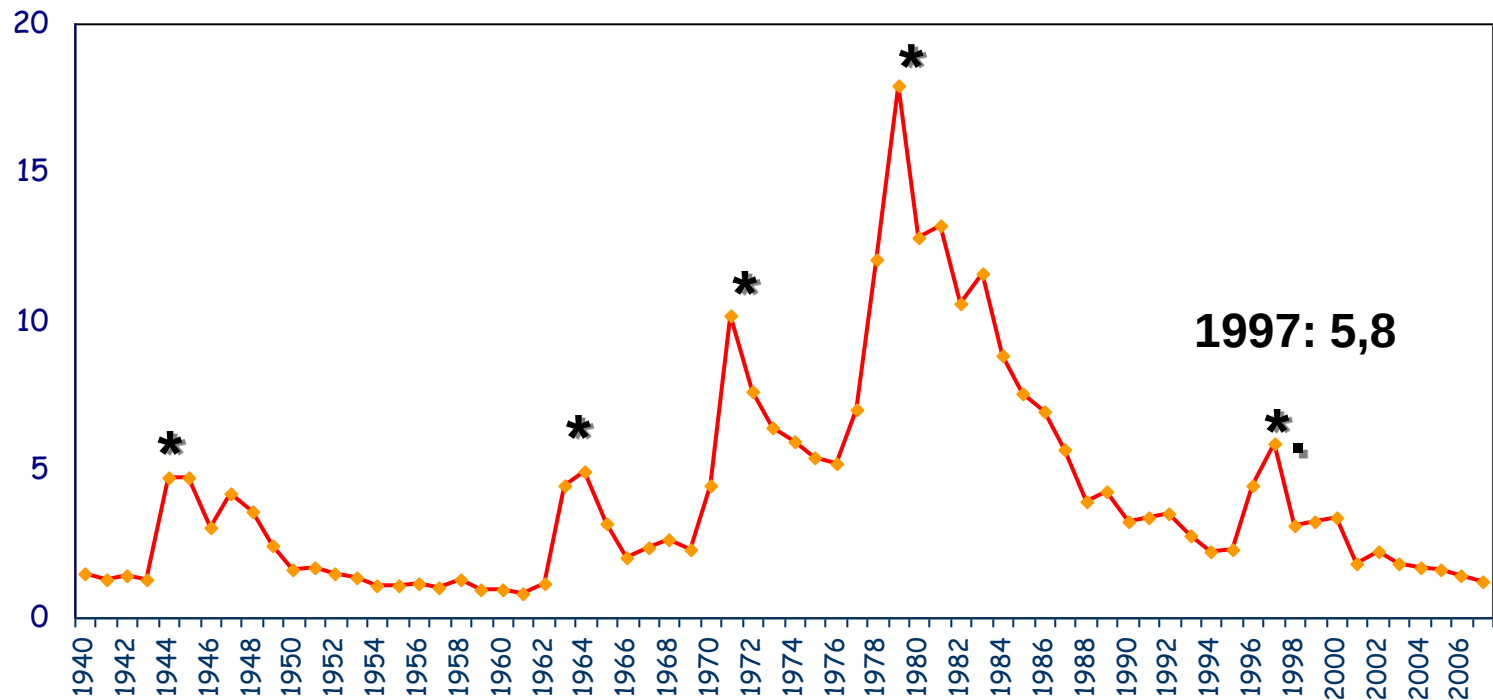
Etiología de la meningitis CAM



Etiología de la meningitis CAM



Enfermedad meningocócica tasas de incidencia en España (1940-2007)



Mortalidad por serogrupo

Grupo	Nº casos	Nº éxitus	Letalidad (%)	OR	CI 95%
B	434	27	6,2	1,00	
C	988	103	10,4	2,02	1,24-3,30
Otros	313	22	7,0	1,54	0,82-2,89
Descon.	822	43	5,2	0,96	0,54-1,72



CONFERENCIA NACIONAL SOBRE MENINGITIS

Vacunación masiva para el próximo otoño

A pesar de las contradicciones, cada Comunidad Autónoma decidirá de forma individual



RESPONSABLES DE SALUD Los expertos se reunieron ayer en Oviedo para celebrar una conferencia nacional sobre la enfermedad.

La decisión se toma después de que la Administración repitiera que no había motivo de alarma

ningitis han sido "muy elevadas, casi 3 ó 4 veces superiores a las tasas bases", aunque matizó que "en el resto de comunidades había que esperar un poco" antes de tomar la decisión de vacunar. Madrid es una de las que más *papeletas* tiene para afrontar una vacunación masiva el próximo otoño.

pues según explicó Rosa Ramírez, jefa de sección de las enfermedades transmisibles de la CAM, "para el año 96-97 (esta temporada) preveíamos una tasa de incidencia del 8,3 por 100.000 habitantes" y para la próxima temporada se prevé una tasa del "12,8 por 100.000 habitantes". Aunque matizó que

este e...
puede...
muy a...
dad si...
más b...
OMS...
nación...
10 caso...
tes. Co...
causa...
forma...
admin...
rias m...
fundad...
Las...
tadas p...
las tre...
nomas...
vacuna...
llamada...
blación...
los 19...

se to...
e tipo...
in su...
er zo...
ria in...
Ba...
Ma...
reco...
aho...
com...
d. Es

que el...
del 50...
menin...
mencio...
sable d...
los mis...
por 100...
dades...
avanzó...
quez, d...
de Sal...

Intervenciones I

- **Otoño 1997: Vacuna polisacárida A + C**
 - Población diana: 18 meses a 19 años
 - 5.000.000 dosis
 - En 16 de 19 CCAA
 - **Descenso del 61 % de casos por SGC en temporada 1997-98**
 - **Ligero aumento de los casos en temporadas sucesivas, sobre todo en < 4 años**

Intervenciones II

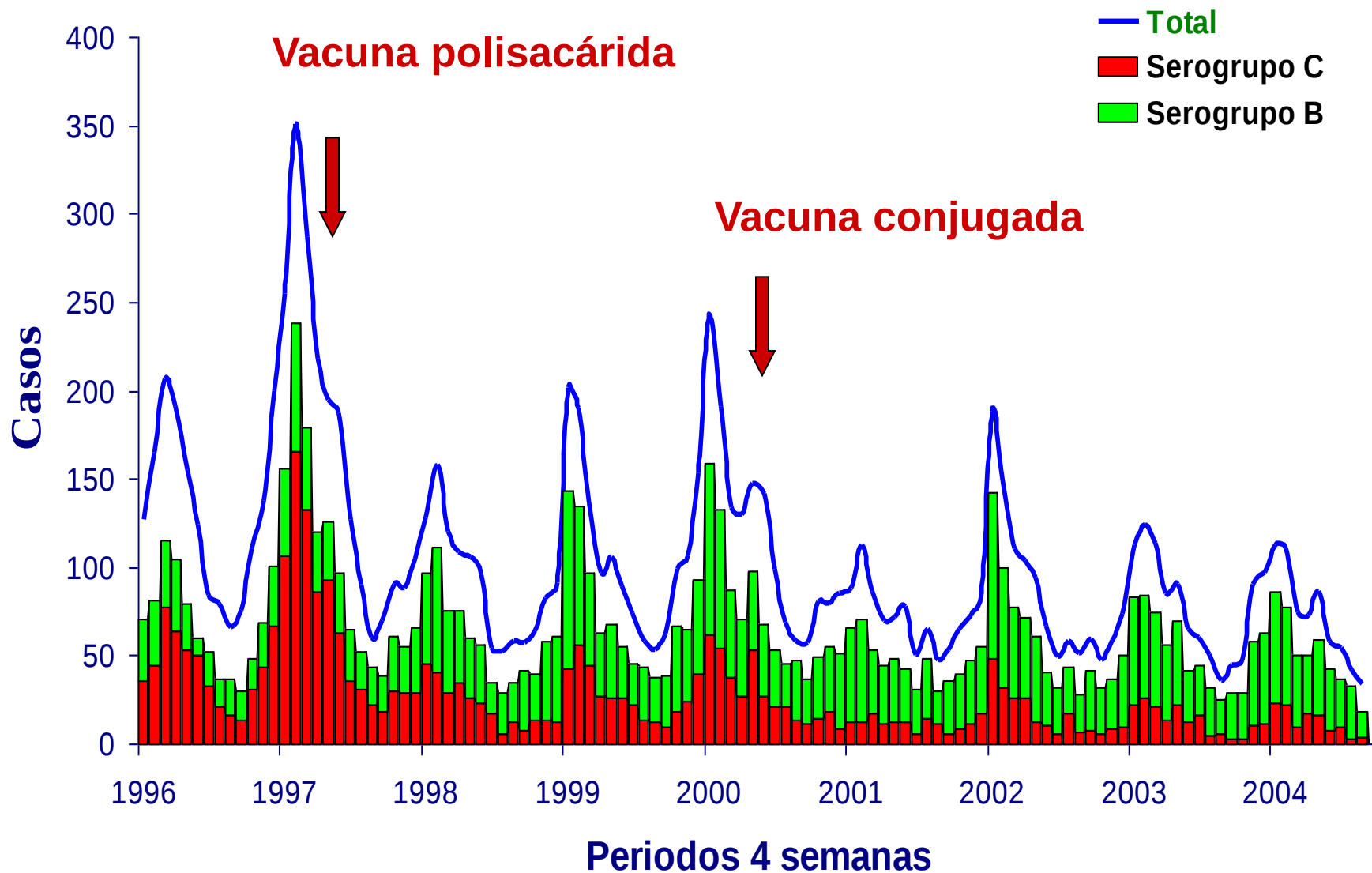
Otoño 2000 Vacuna conjugada

- Campaña en niños menores 6 años 94% cobertura
- Calendario (2,4,6 meses) 97% cobertura

Año 2004 Vacuna conjugada

- Ampliación campaña a menores 20 años.
 - 11-15 años 94% -97% cobertura
 - 16-17 años 83% -95% cobertura
 - 18-20 años 54% -70% cobertura

Enfermedad meningocócica. Casos totales y principales serogrupos. Temporadas 1996-1997 a 2003-2004



Intervenciones II

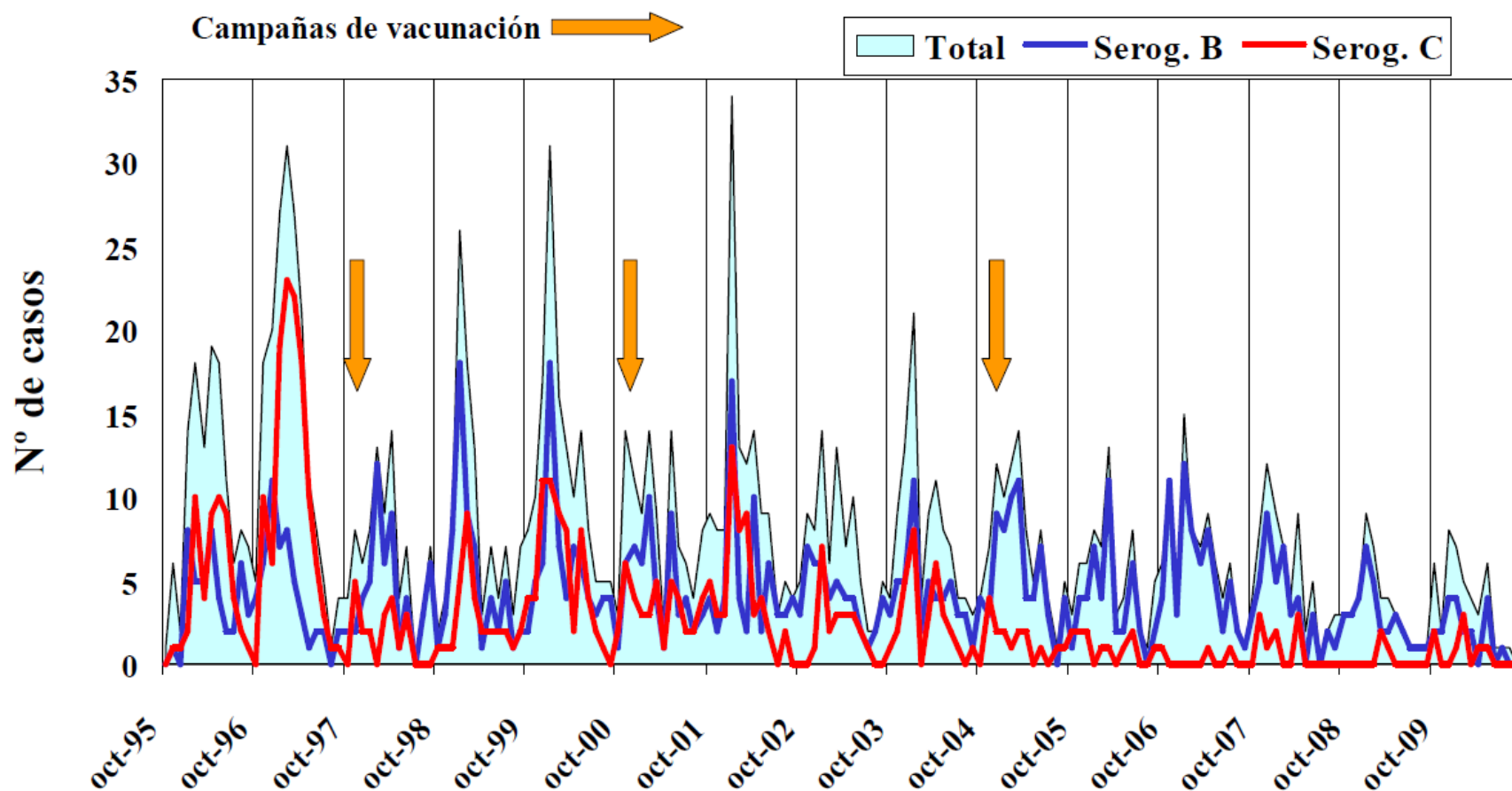
Otoño 2000 Vacuna conjugada

- Campaña en niños menores 6 años 94% cobertura
- Calendario (2,4,6 meses) 97% cobertura

Año 2004 Vacuna conjugada

- Ampliación campaña a menores 20 años
 - 11-15 años 94% -97% cobertura
 - 16-17 años 83% -95% cobertura
 - 18-20 años 54% -70% cobertura

Fig. 1.- Evolución de la enfermedad meningocócica confirmada
Temporadas 1995-1996/2009-2010



Datos actualizados a enero de 2011

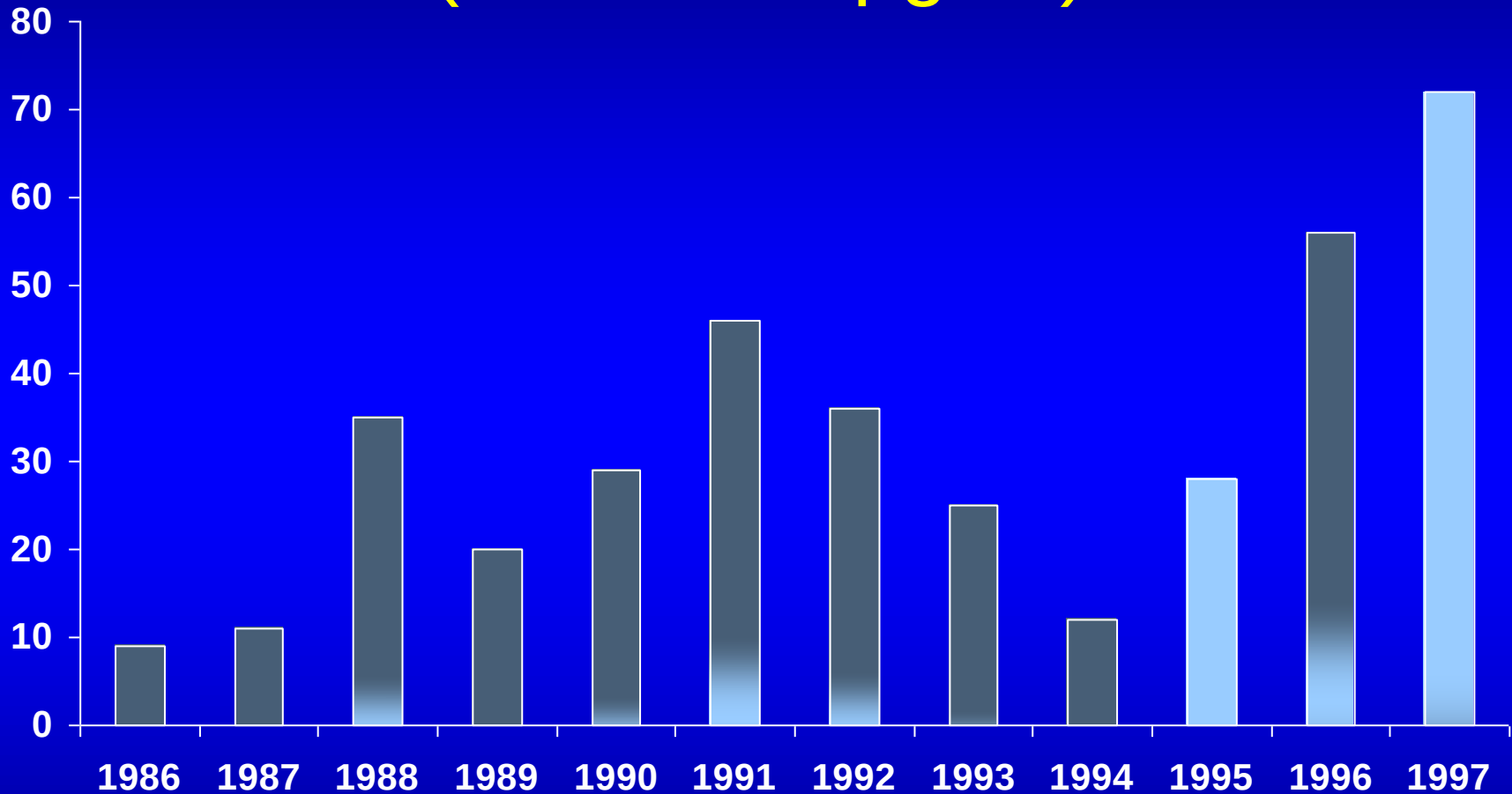
Bol Epidemiol CAM Enero 2011

Meningococo R a penicilina (CMI >0.06 µg/ml)

- Primer aislamiento descrito en 1985
- Disminución de la afinidad de PBP-2
- Resistencia de bajo nivel (CMI ≤ 0.5 µg/ml)
- Progresivo incremento de las resistencias

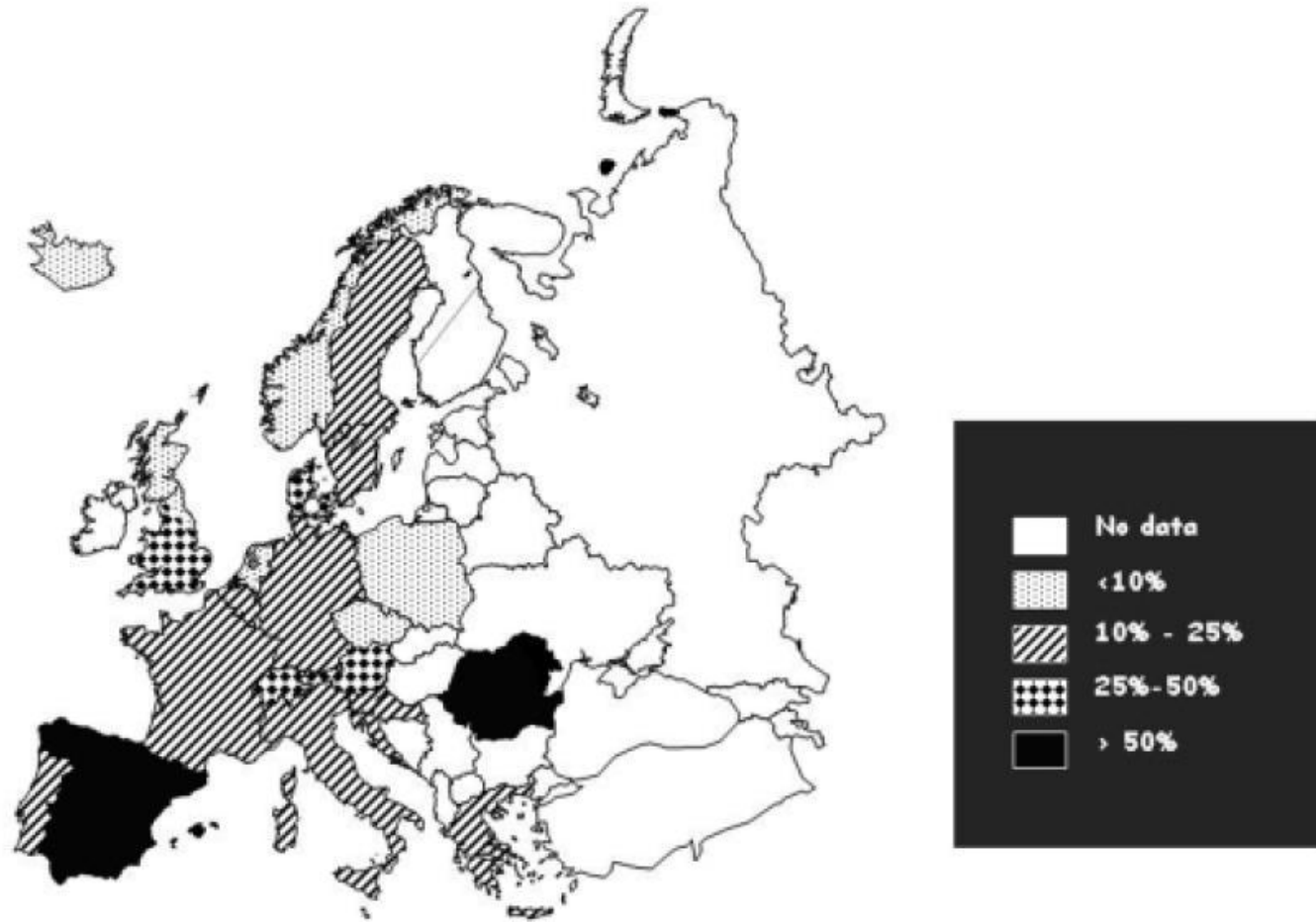
Entre 35-85 % a finales de los 90

Meningococo R a penicilina (MIC>0.06 µg/ml)



Latorre C, et al. Acta Paediatr 2000

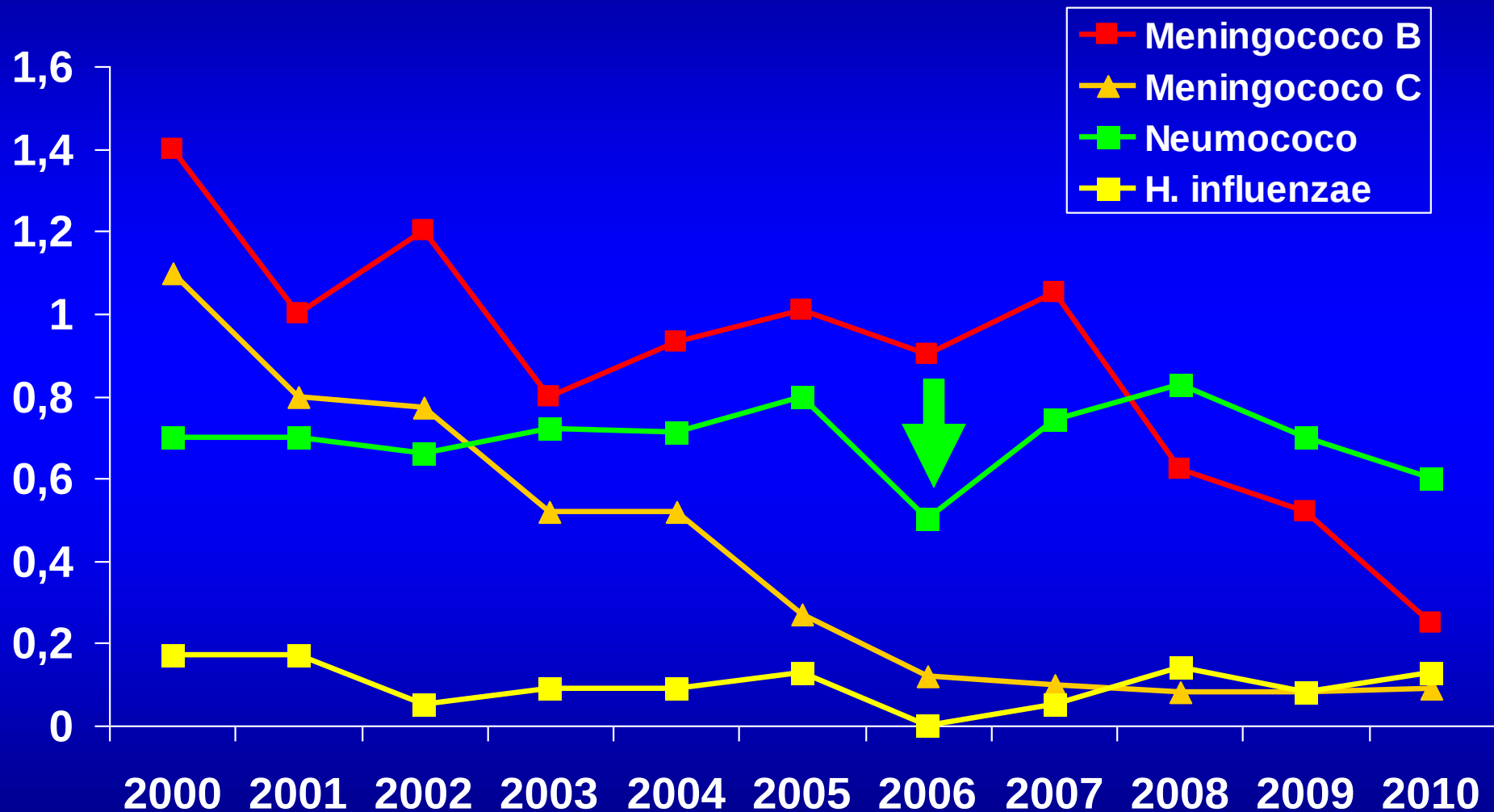
Meningococo R a penicilina



Meningococo

- Resistencia a la penicilina frecuente
- Mayor en serotipo C
- Sensibilidad mantenida a cefalosporinas

Etiología de la meningitis CAM



Vacuna neumocócica conjugada heptavalente

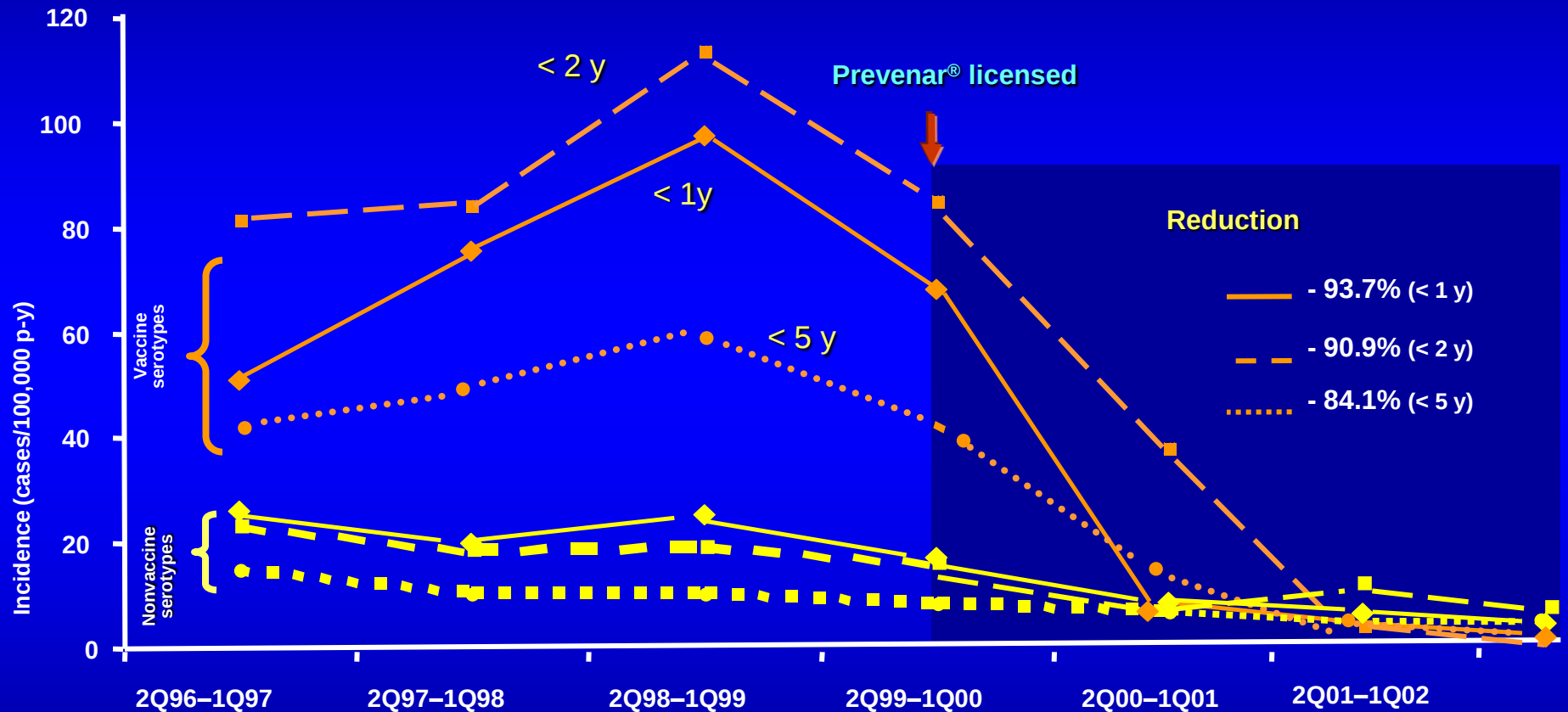
7-valente (VNC7v)
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

CRM₁₉₇

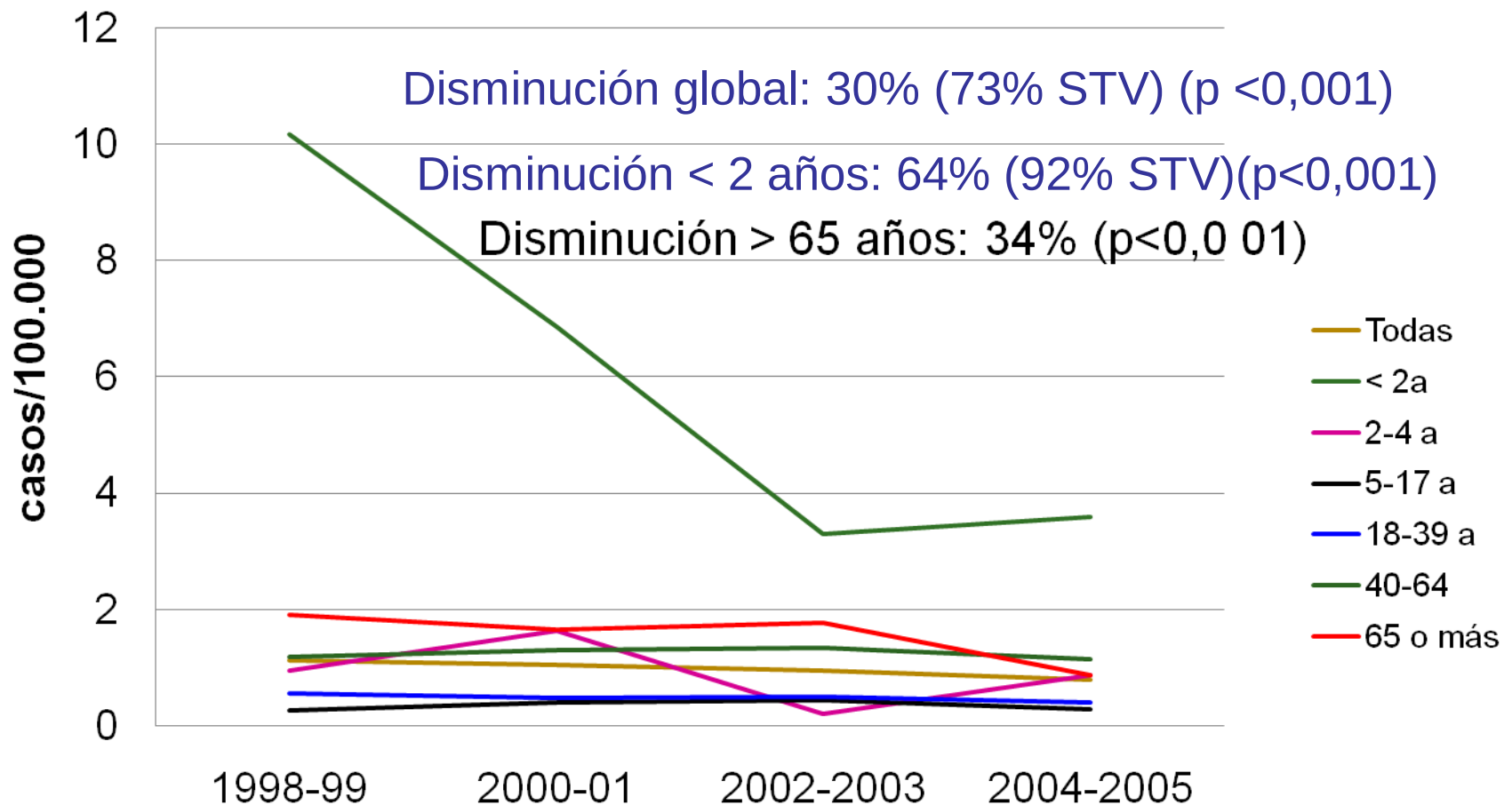
- Autorizada en EEUU en 2000
- Comercializada en Europa en 2001
- Incluida en calendario en 13 países europeos
- CAM incluida en Noviembre 2006
- Coberturas variables de serotipos en ENI en niños:
 - EE UU, Canadá y Australia: **80-90%**
 - **Europa: 75%**
 - África: **70%**
 - Latinoamérica: **65%**
 - Asia: **50%**



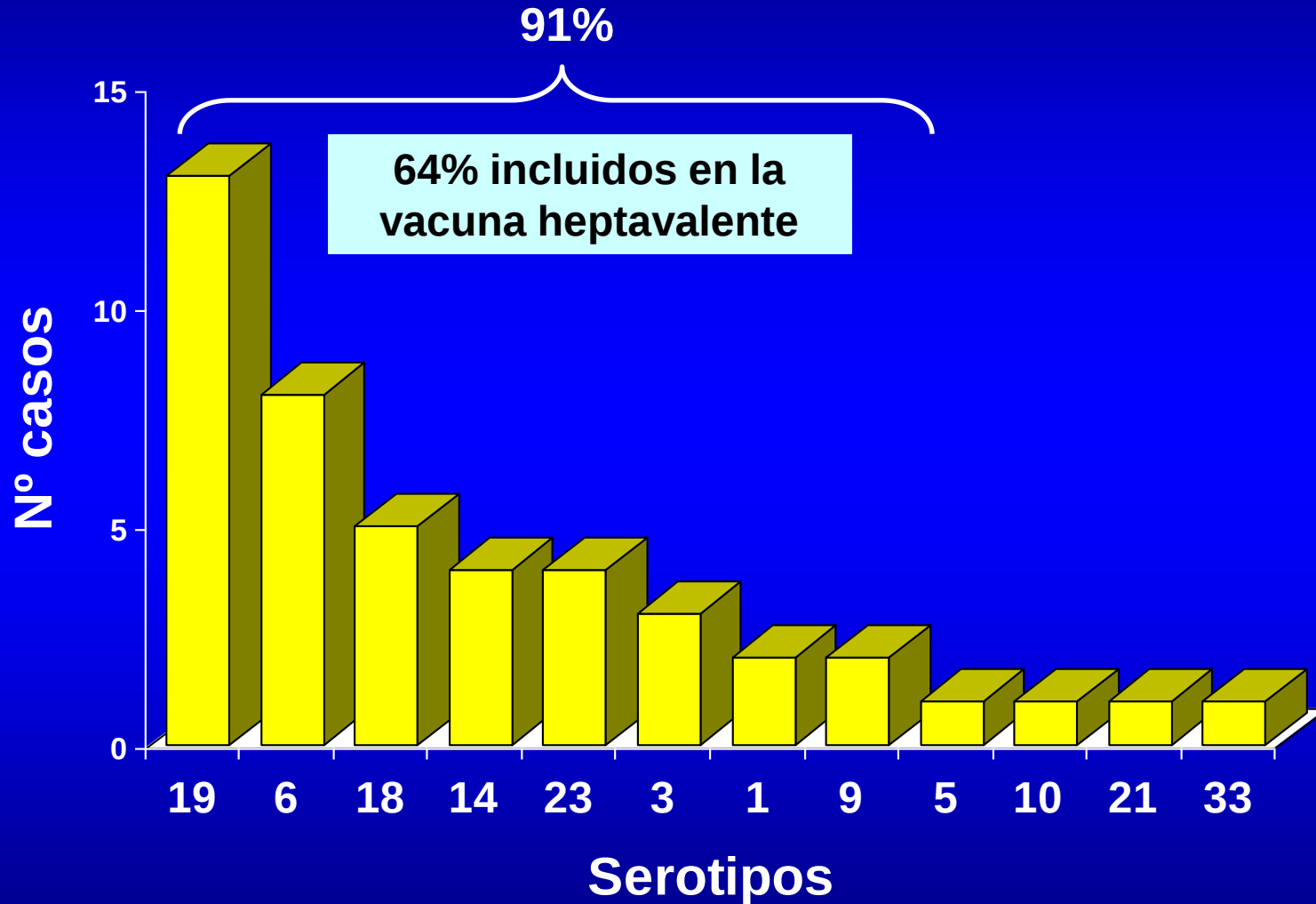
Annual Incidence of Invasive Pneumococcal Disease



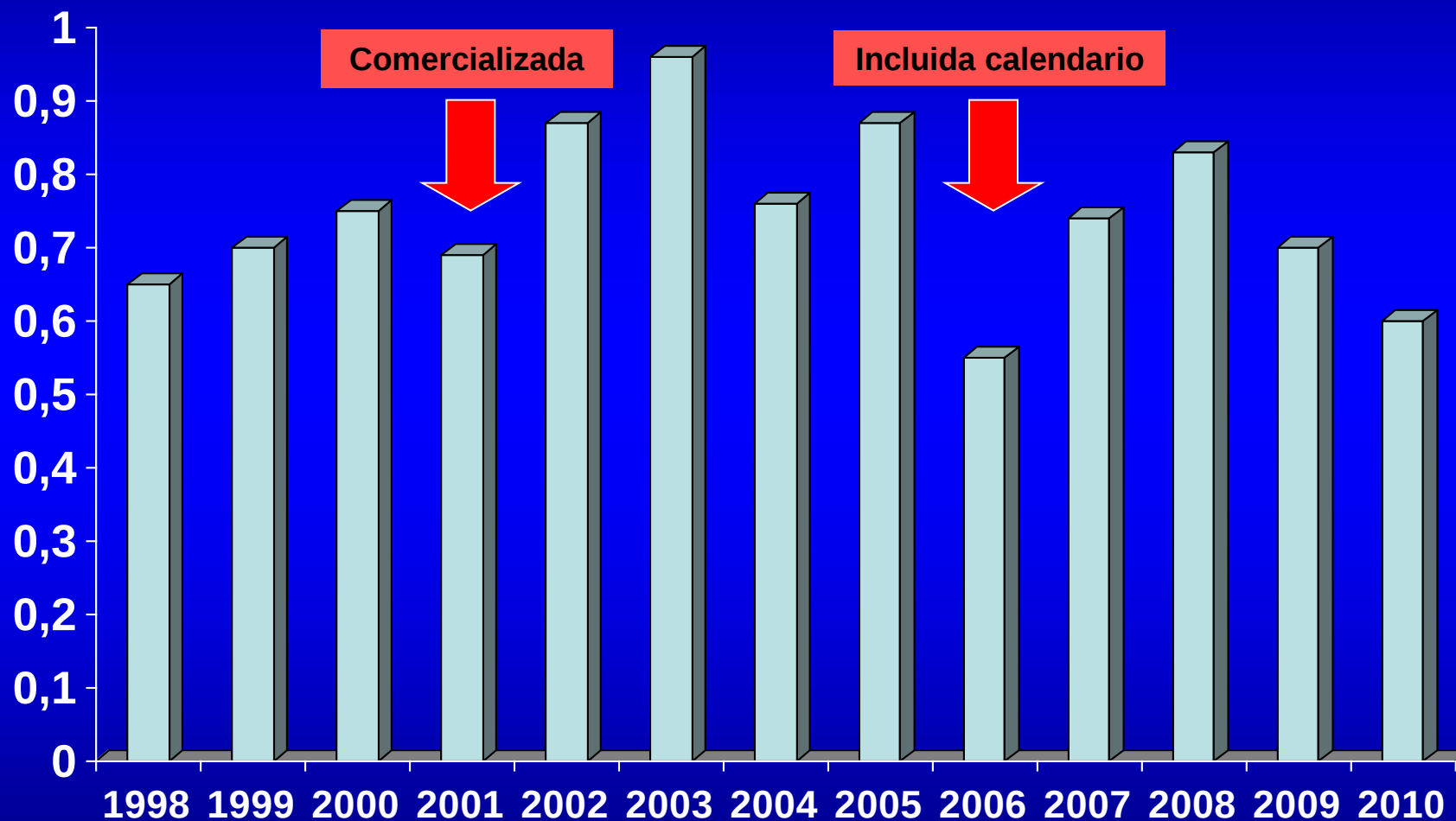
Meningitis neumocócica EEUU (1998-2005)



Distribución de serotipos en meningitis

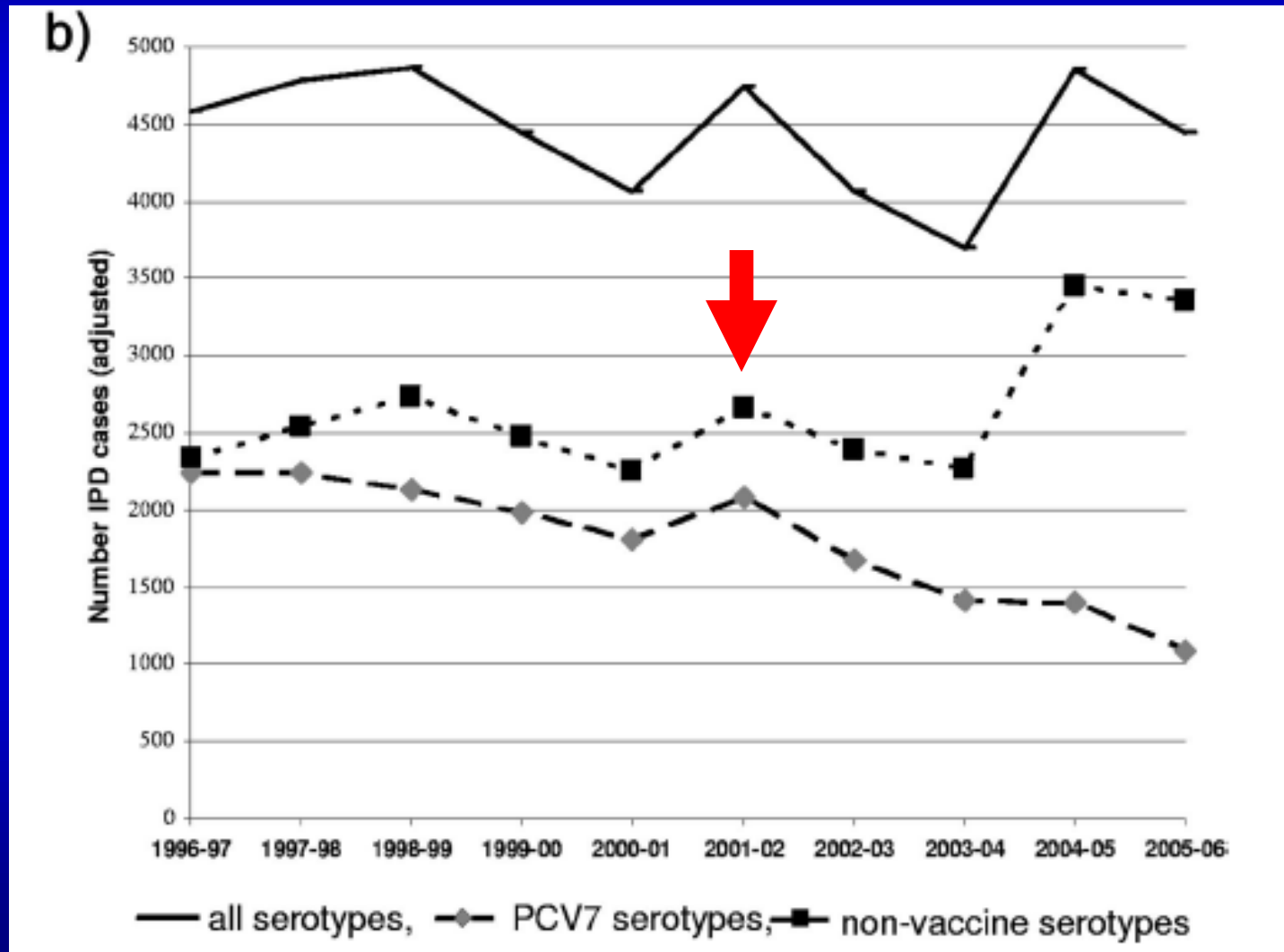


Incidencia meningitis neumocócica CAM 1998-2010

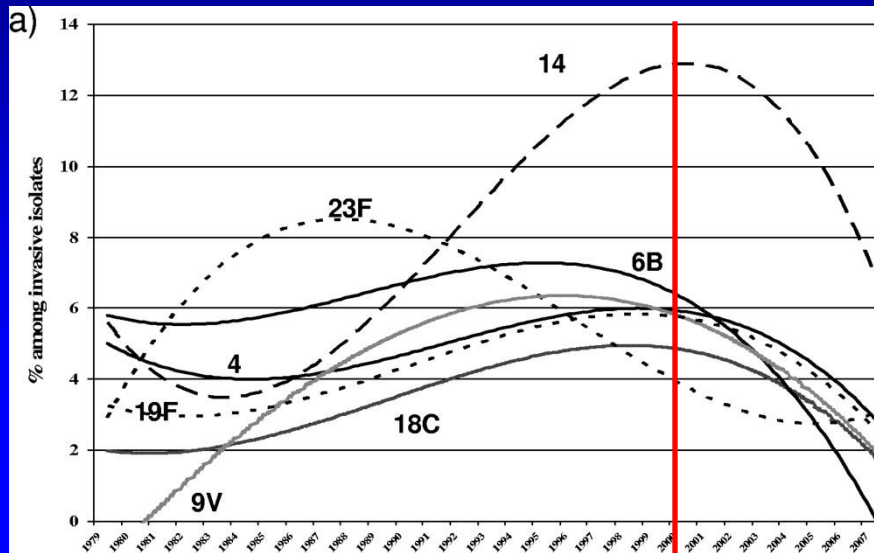


Enfermedad neumocócica invasora 1996-2006

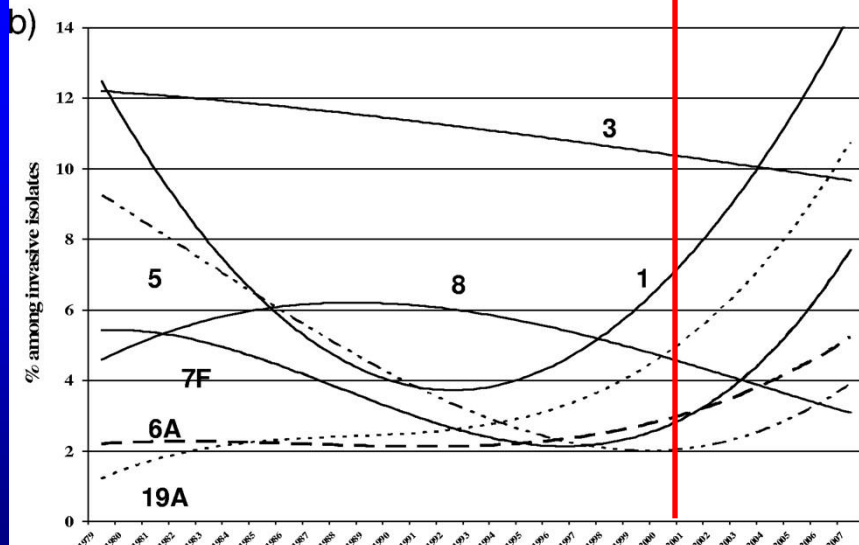
J Clin Microbiol 2009



Serotipos invasores 1979-2007



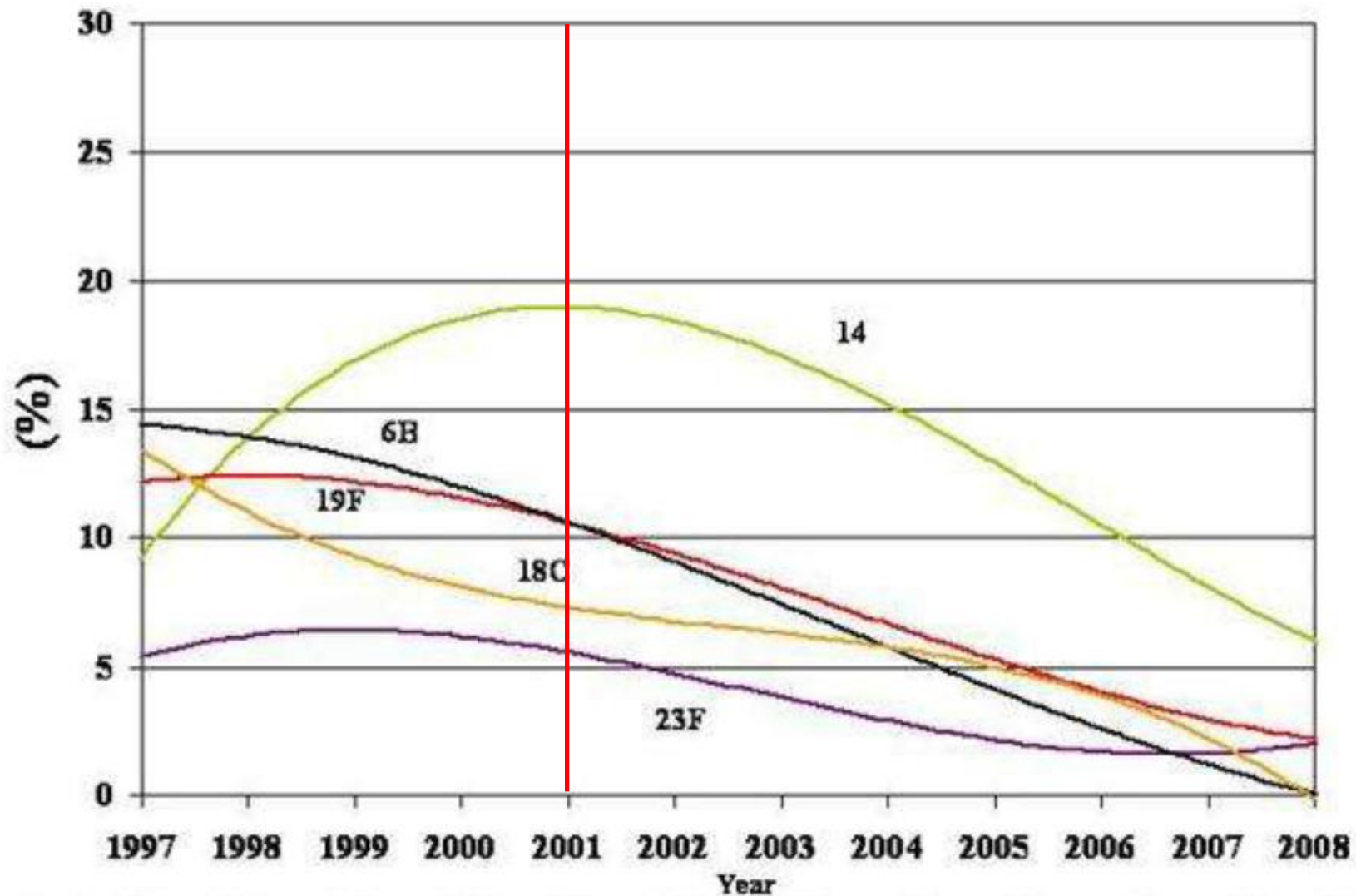
Incluidos PCV7



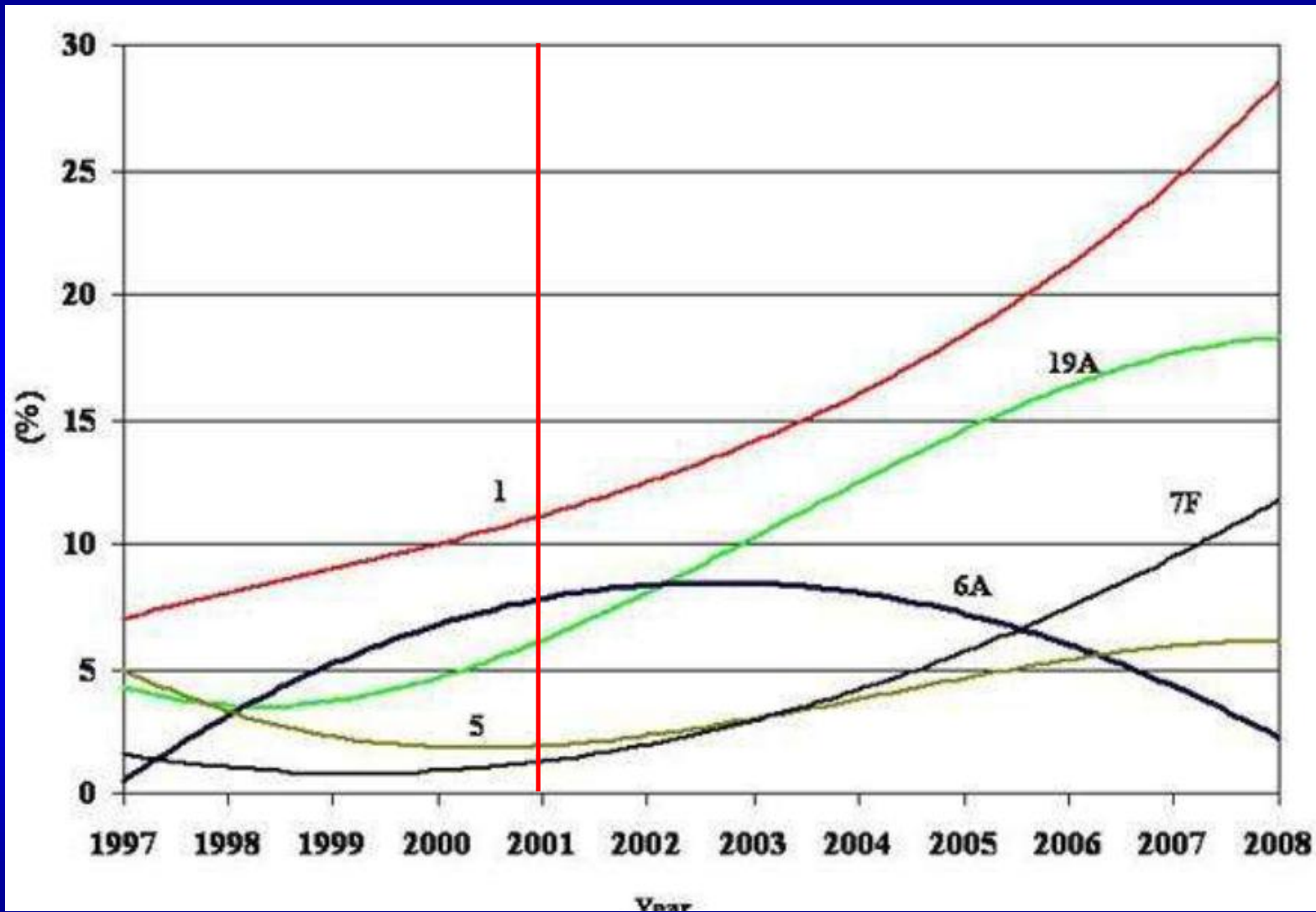
No incluidos PCV7

Fenoll A, et al. J Clin Microbiol 2009

Serotipos en la ENI en niños < 14 años



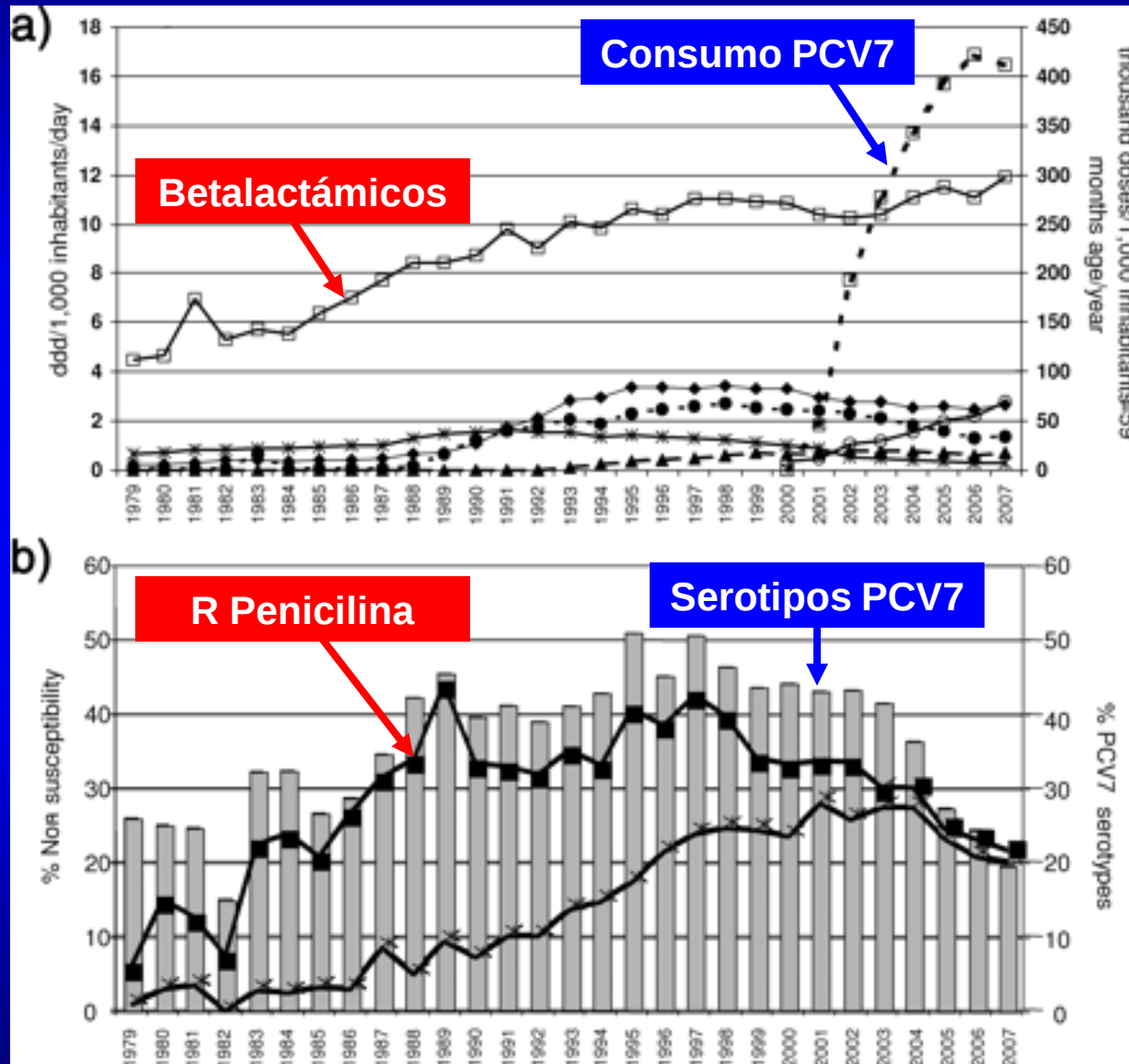
Serotipos en la ENI en niños < 14 años



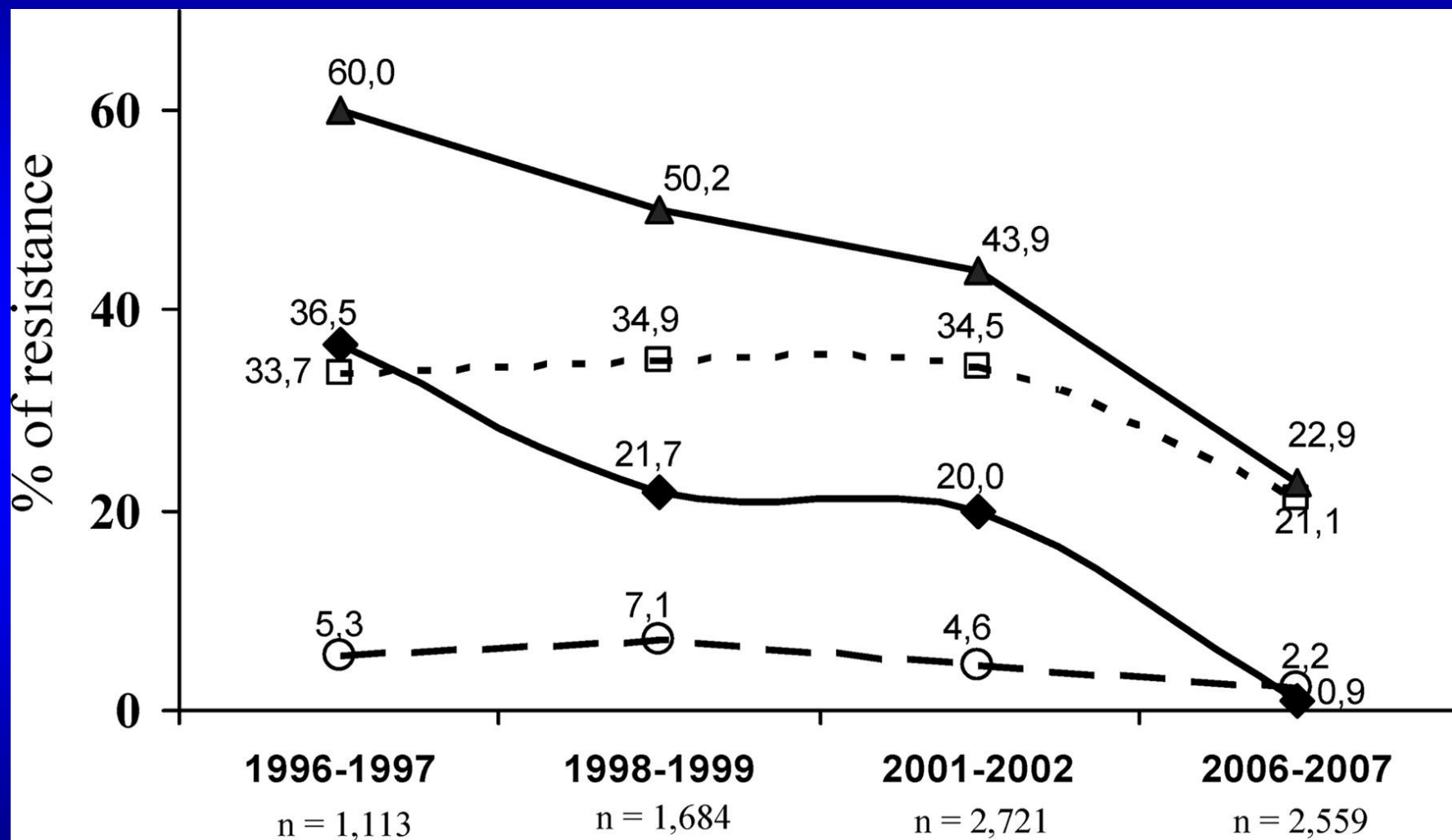
Evolución serotipos neumococo

- Descenso acusado de vacunales
- Incremento de no vacunales
- Este incremento se inició antes de la vacunación para algunos serotipos

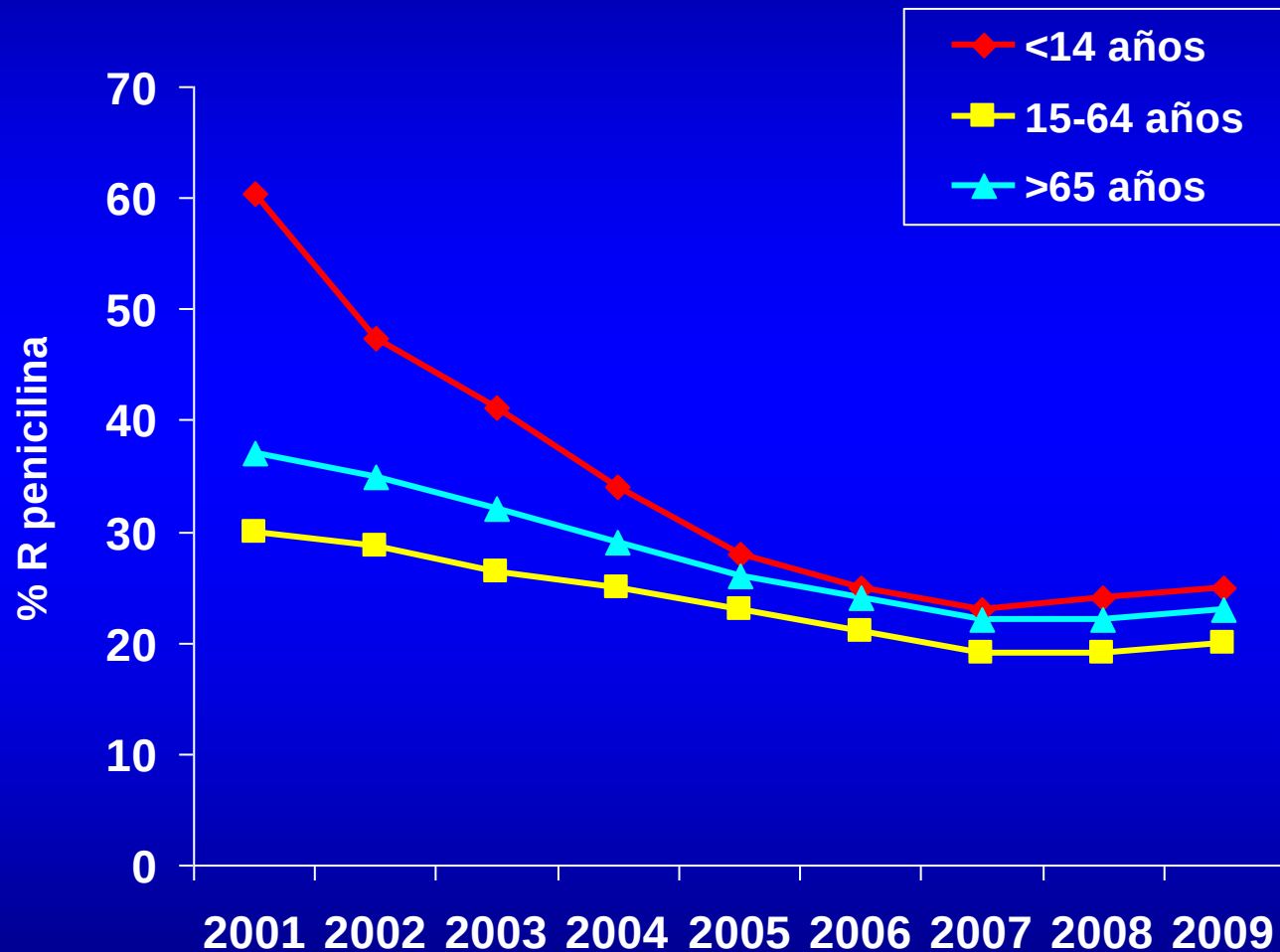
Resistencia neumococo



Evolución R a penicilina (SAUCE)



% R a penicilina según edad



Oteo J, Datos personales

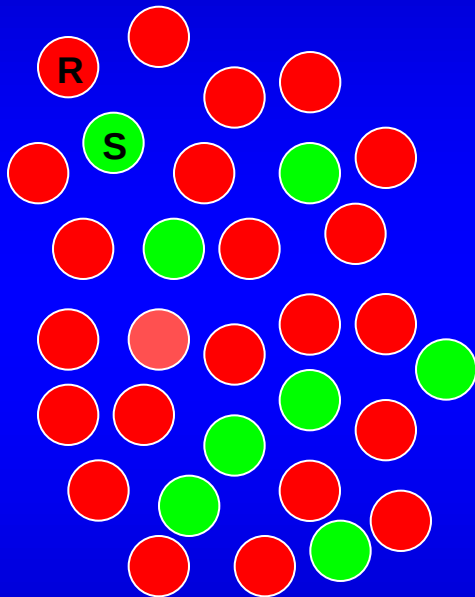
Resistencias neumococo

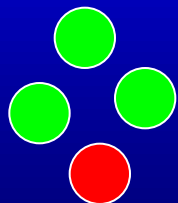
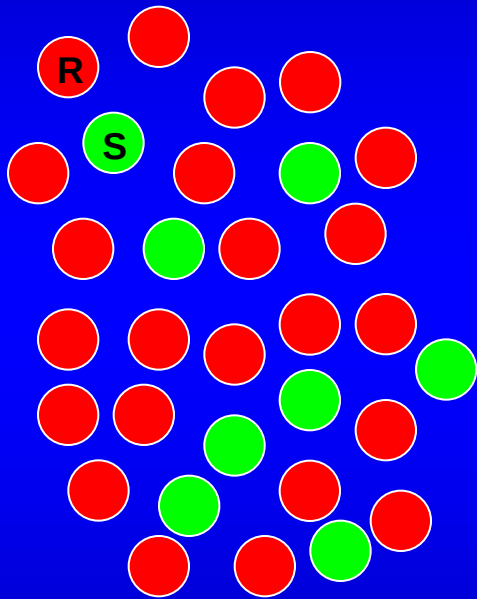
- Descenso de las resistencias a betalactámicos por la disminución de serotipos resistentes incluidos en la vacuna heptavalente
- Inicio antes de la vacunación

Prevacunal

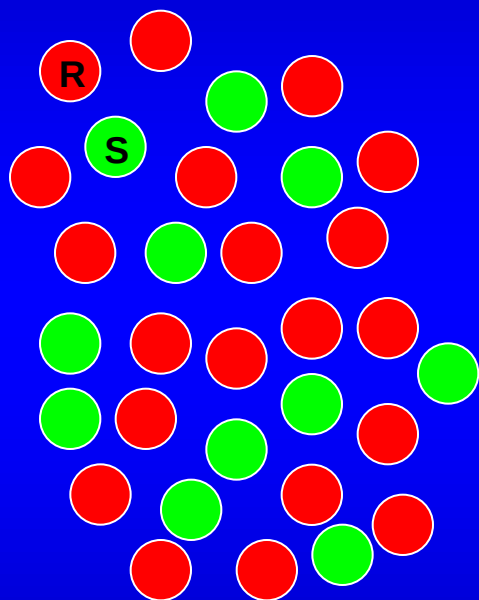
Serotipo vacunal

Serotipo no vacunal

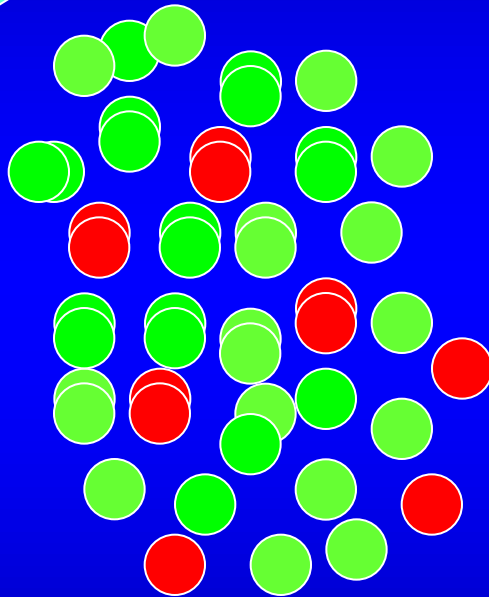
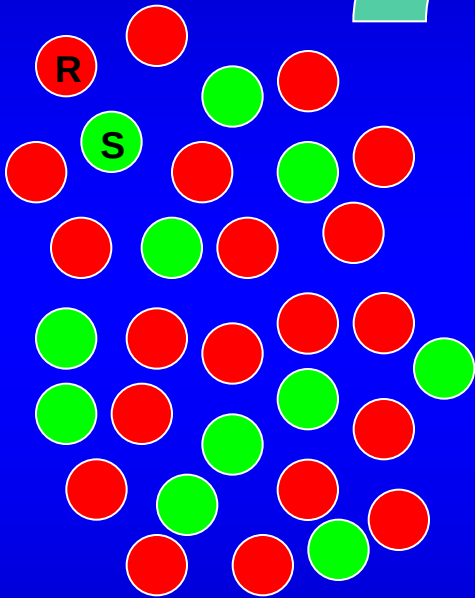




**Nuevos
serotipos**



Vacunación



**Tabla 6.- Enfermedad neumocócica invasora
Comunidad de Madrid, 2009
Sensibilidad antibiótica (%)**

	PG	EM	CT	AC	LE	VA
Sensible	99,3	76,5	97,1	95,7	96,5	100,0
Intermedia (I)	0,7	0,8	2,9	4,3	0,3	0,0
Resistente (R)	0,0	22,7	0,0	0,0	3,2	0,0
Sensibilidad reducida (R+I)	0,7	23,5	2,9	4,3	3,5	0,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

PG=penicilina, EM=eritromicina, CT=cefotaxima, AC=amoxicilina, LE=levofloxacin, VA=vancomicina

Resumen situación postvacunal

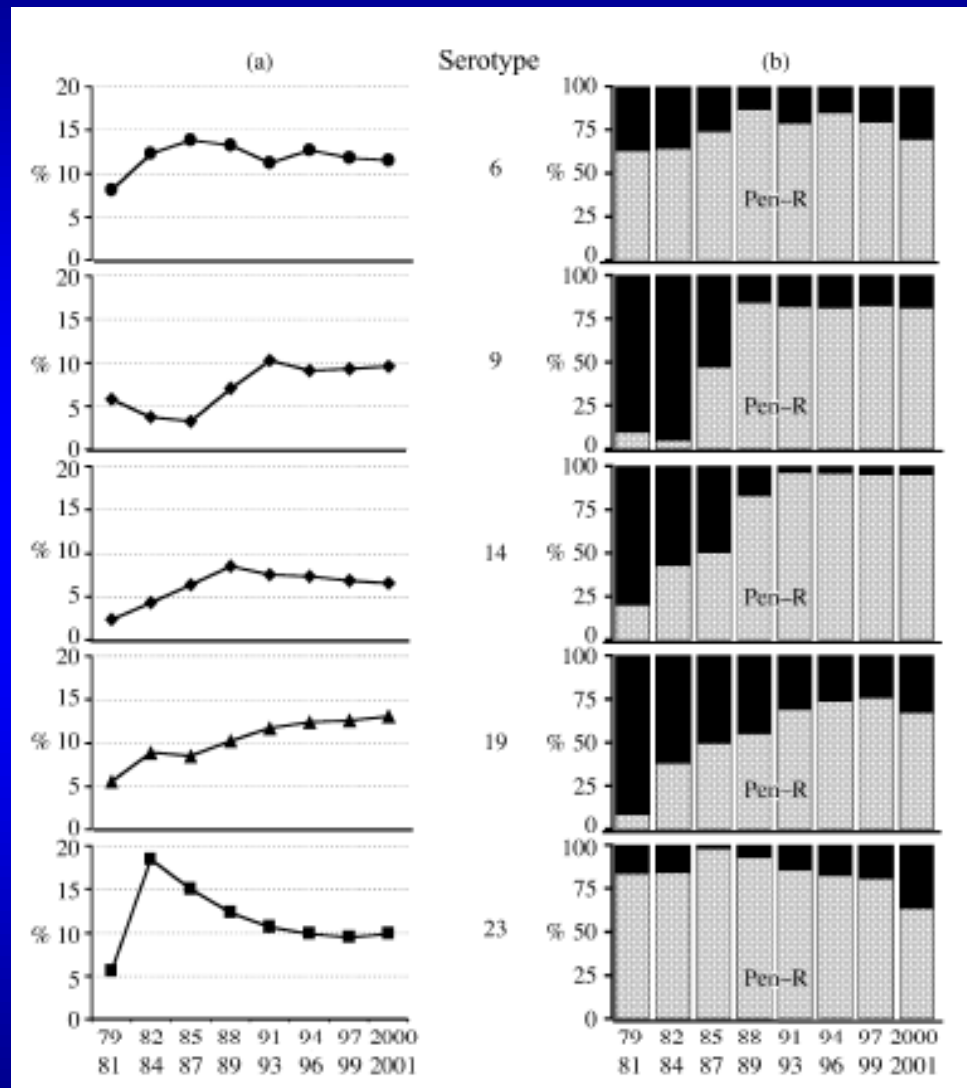
- ✓ La vacunación ha disminuido las R
 - ✓ Penicilina
 - ✓ Cefotaxima
- ✓ CAM (2009): 2,9% R-Intermedia y 0% R-alta
- ✓ Eficacia de cefotaxima en R-intermedia

¿Tratamiento sólo con cefotaxima ?

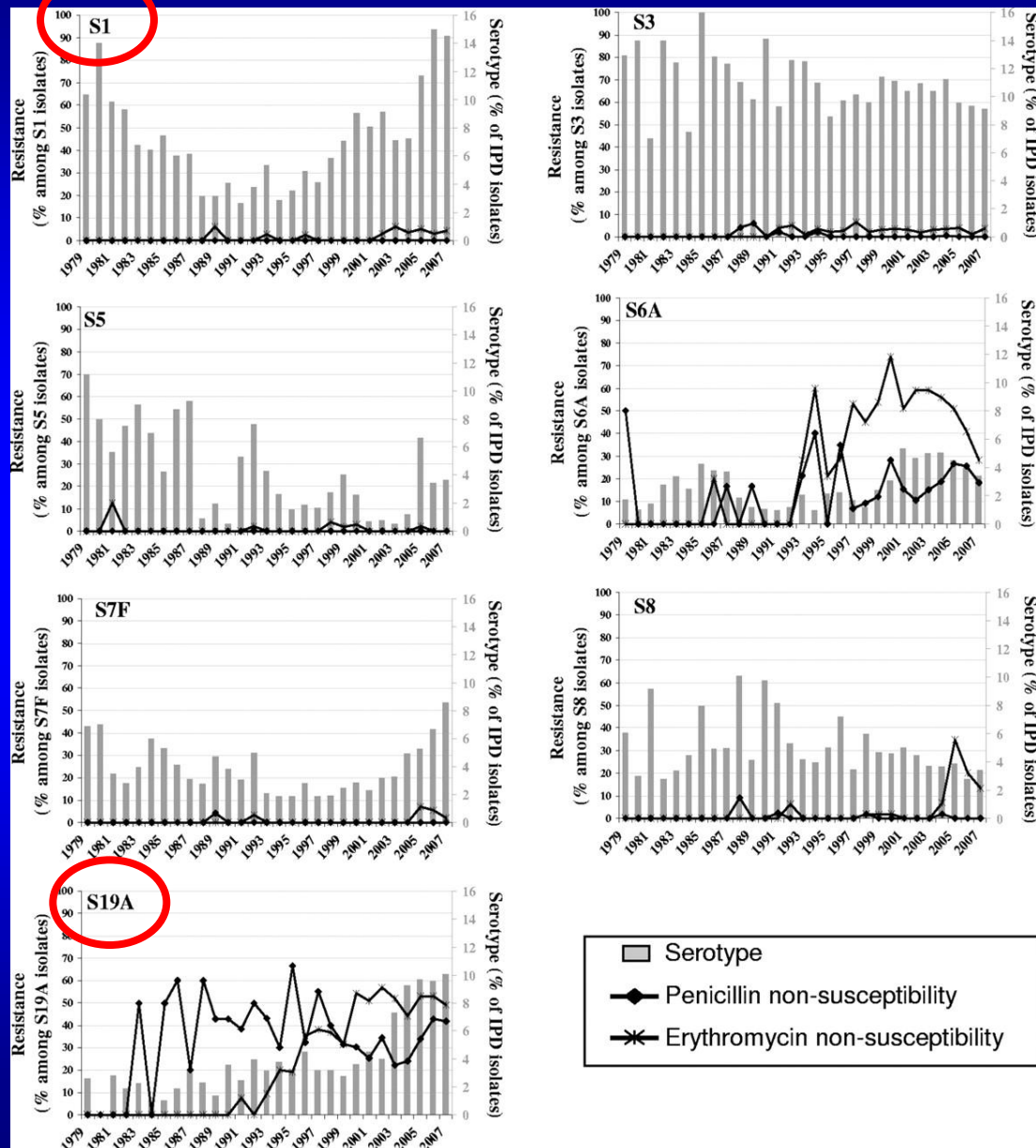
Condiciones para que aumente la R antibiótica en un serotipo

- Aumento de la frecuencia
 - Muchos serotipos no vacunales
- Serotipo colonizador
 - 19A
 - No 1, 5 o 7F

Frecuencia y R penicilina serotipos neumococo

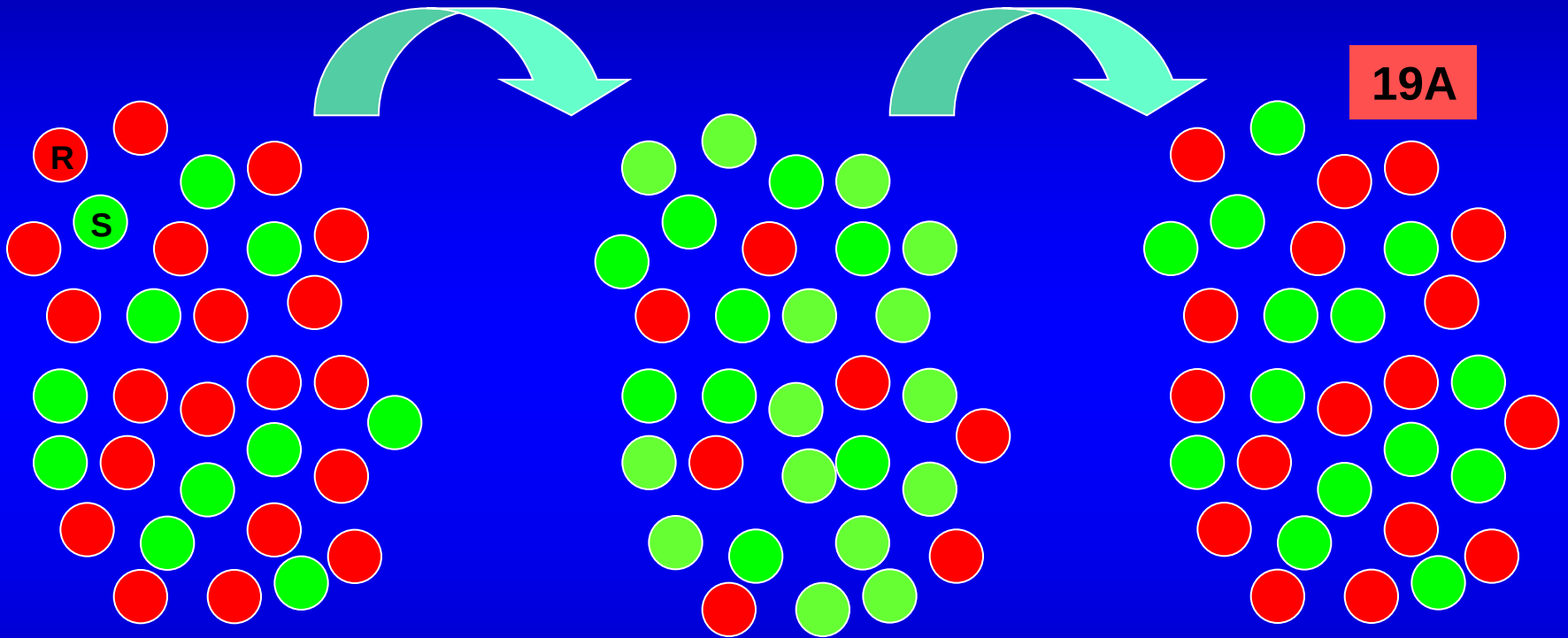


Resistencia serotipos no vacunales



Vacunación

Antibióticos

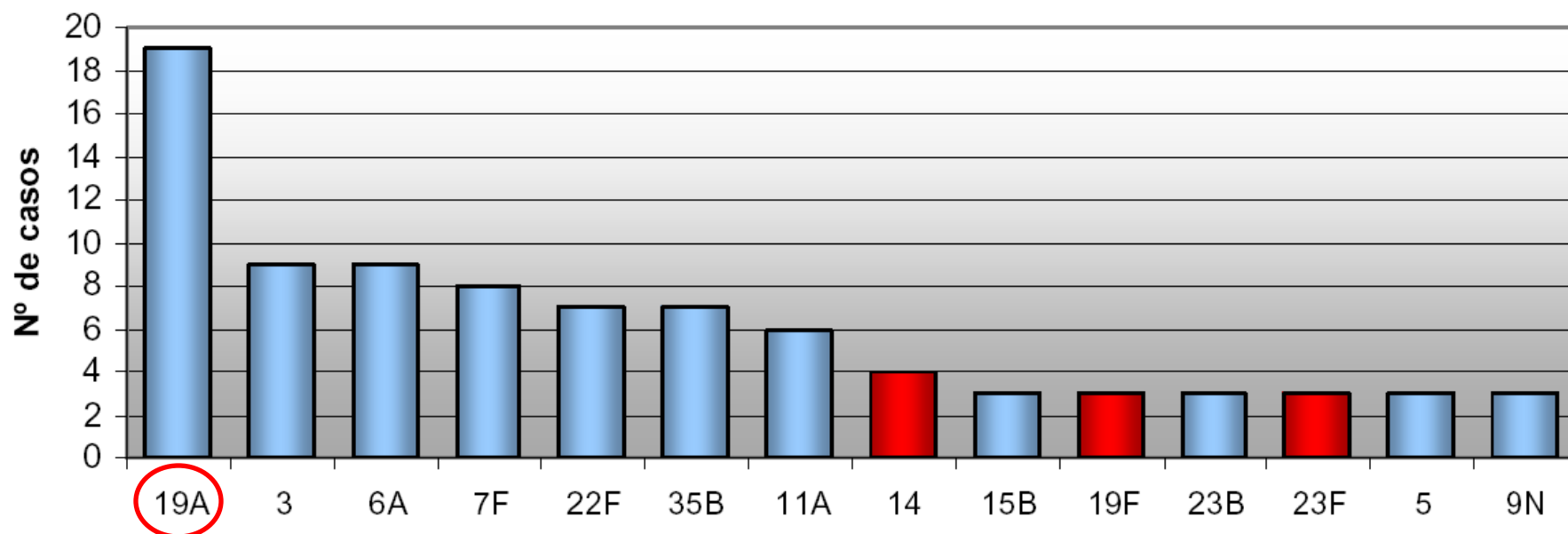


Comunidad de Madrid 2009

Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid

Nº 4. Volumen 16. Abril 2010

Figura 10. Meningitis



Serotipos Neumococo La Paz

2000-2011

Serotipo	Total (n=21)
No tipado	7
19A	6
1	2
6A	1
6B	1
7F	1
15C	1
17F	1
18C	1



HERACLES



ENFERMEDAD INVASORA POR
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE
MADRID (Mayo 2007-Abril 2011)

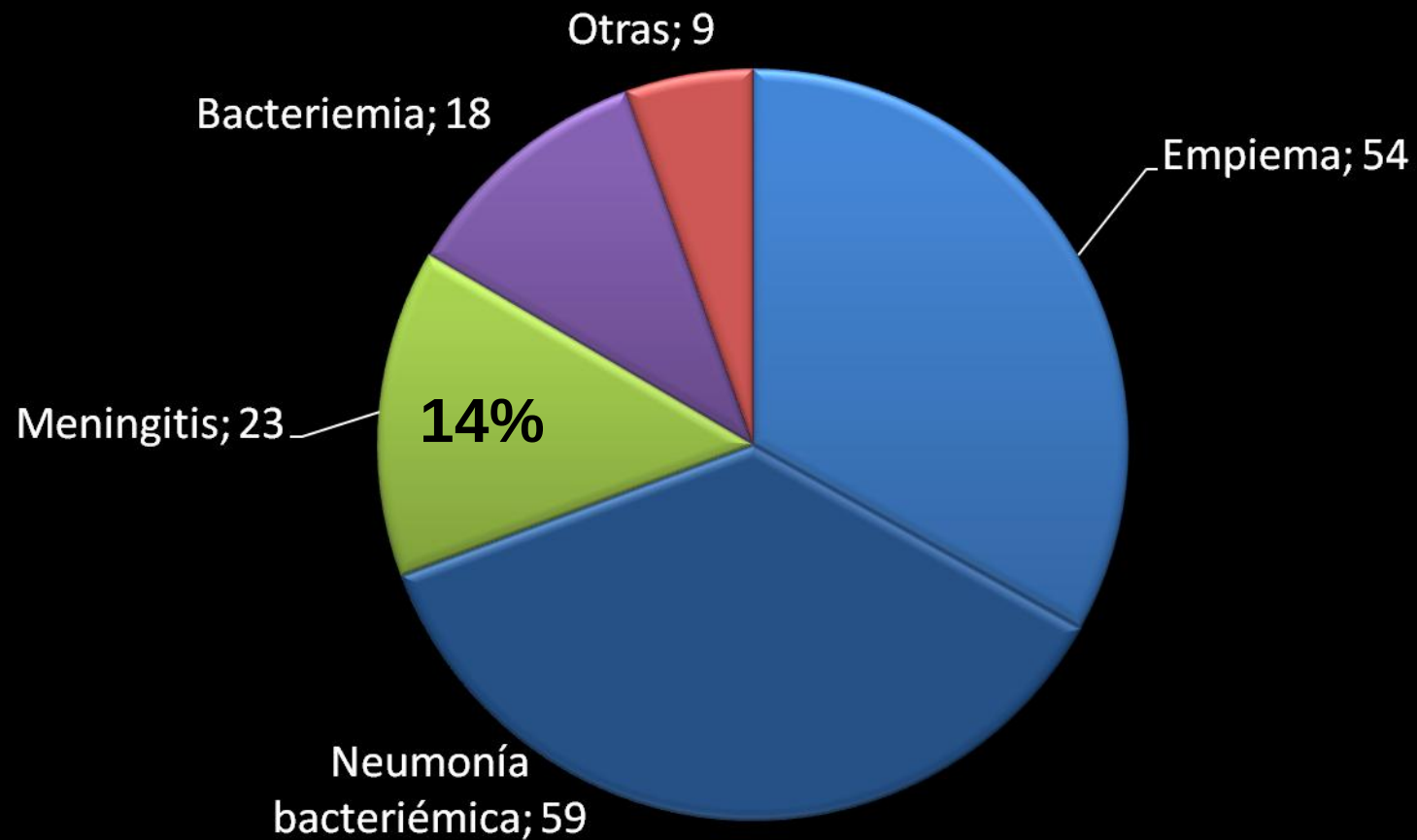
Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-
Flores J, Giangaspro E, García-De
Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T,
Méndez C y el Grupo de Estudio
HERACLES

CENTROS

- | | | | |
|----|--------------------------------|----|--------------------------------|
| 1 | Hospital Clínico Universitario | 15 | Hospital La Zarzuela |
| 2 | Hospital 12 de Octubre | 16 | Fundación Jimenez Díaz |
| 3 | Hospital Universitario La Paz | 17 | Hospital de El Escorial |
| 4 | Hospital Gregorio Marañón | 18 | Hospital Gómez Ulla |
| 5 | Hospital Ramón y Cajal | 19 | Hospital de Torreldones |
| 6 | Hospital Niño Jesús | 20 | Hospital Puerta de Hierro |
| 7 | Hospital de Móstoles | 21 | Hospital Sanchinarro |
| 8 | Hospital de Fuenlabrada | 22 | Hospital Infanta Cristina |
| 9 | Hospital de Getafe | 23 | Hospital del Henares |
| 10 | Hospital Fundación Alcorcón | 24 | Hospital del Sureste |
| 11 | Hospital Príncipe de Asturias | 25 | Hospital Infanta Leonor |
| 12 | Hospital Severo Ochoa | 26 | Hospital Infanta Sofía |
| 13 | Hospital San Rafael | 27 | Hospital del Tajo |
| 14 | Hospital de Montepríncipe | 28 | Lab. Regional de Salud Pública |

Formas clínicas (2007-2008)

163 casos

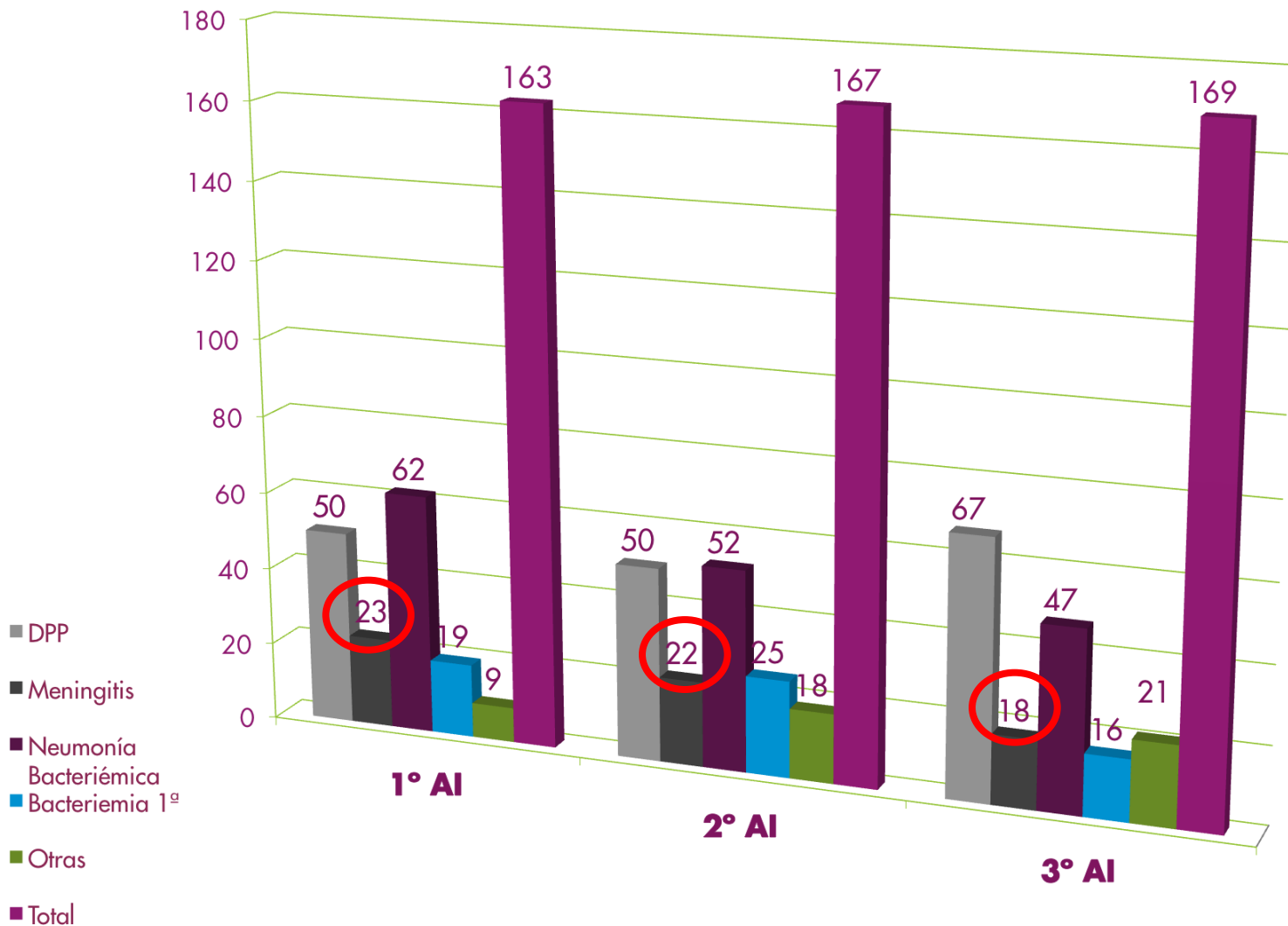


Serotipo meningitis	Vacunados (n= 16)	No vacunados (n=7)	Total (n=23*)
5	2	1	3 (12,5%)
6A	2	1	3 (12,5%)
7F	1	0	1
15A	1	0	1
15B	1	0	1
15C	1	0	1
17F	0	1	1
19A	4	1	5 (21%)
21	0	1	1
23B	1	0	1
23F	0	1	1
35B	0	1	1
35F	1	0	1
41F	1	0	1

* 1 caso: información de serotipo no disponible

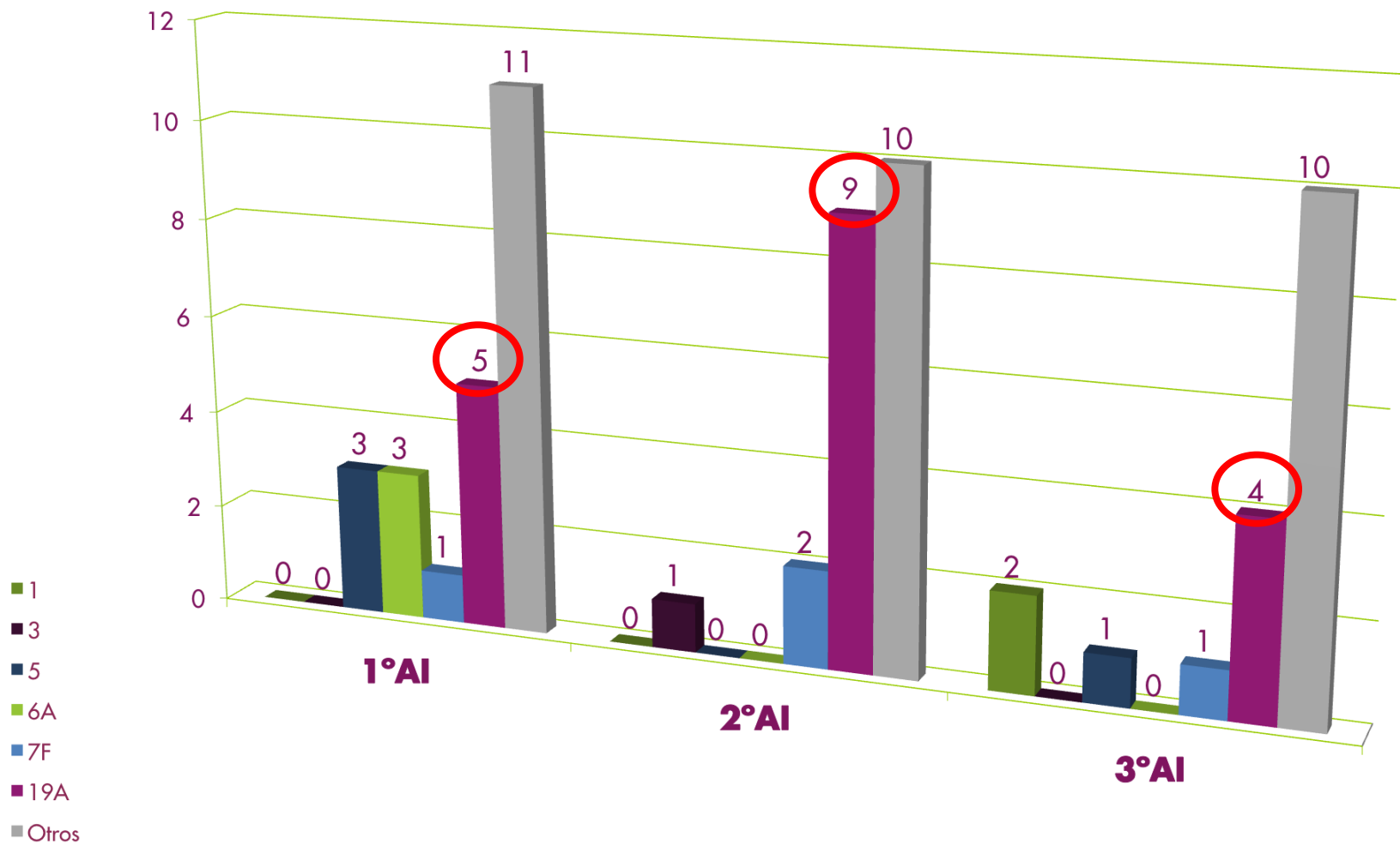
DISTRIBUCIÓN DE CASOS (n) POR FORMA CLÍNICA Y PERIODO

1ºAI: Mayo 2007-30 Abril 2008 • 2º AI: 1 Mayo 2008 – 30 Abril 2009 • 3ºAI: 1 Mayo 2009 – 30 Abril 2010



MENINGITIS: DISTRIBUCIÓN POR ST Y PERIODO

1ºAI: Mayo 2007-30 Abril 2008 • 2º AI: 1 Mayo 2008 – 30 Abril 2009 • 3ºAI: 1 Mayo 2009 – 30 Abril 2010

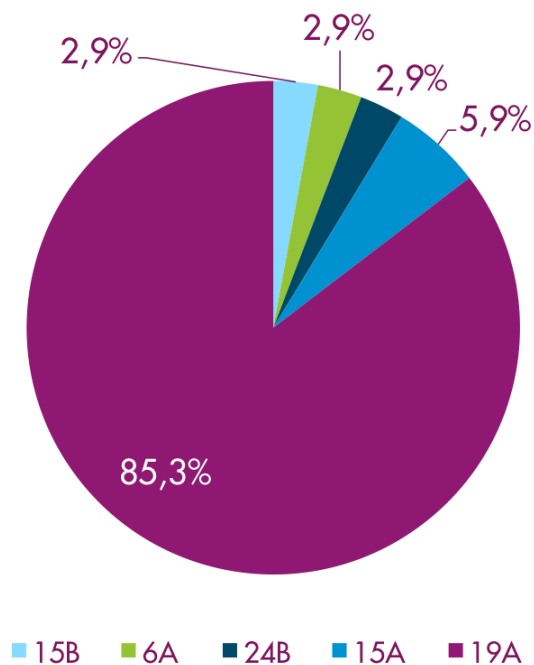


R Penicilina neumococo

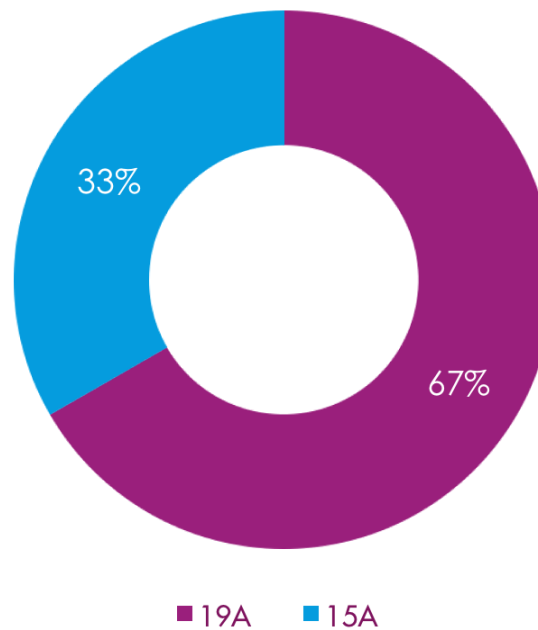
	Penicilina		
	R	I	R+I
Serotipos VCN7	%	%	%
14	29,6	66,7	96,3
4	0,0	0,0	0,0
9V	50,0	28,6	78,6
18C	0,0	0,0	0,0
19F	0,0	66,7	66,7
23F	0,0	71,4	71,4
6B	16,7	50,0	66,7
Otros serotipos frecuentes**			
19A	6,7	58,3	65,0
5	0,0	1,7	1,7
1	0,0	0,0	0,0
7	0,0	2,1	2,1
3	0,0	0,0	0,0
8	3,2	0,0	3,2
6A	0,0	10,5	10,5
22	0,0	0,0	0,0

CASOS S. PNEUMONIAE MULTIRESISTENTE (RESISTENTE A ≥ 3 AB.)

Cepas Resistentes ≥ 3 ab N=34



**Meningitis
N=6
Resistente a ≥ 3 ab**



%

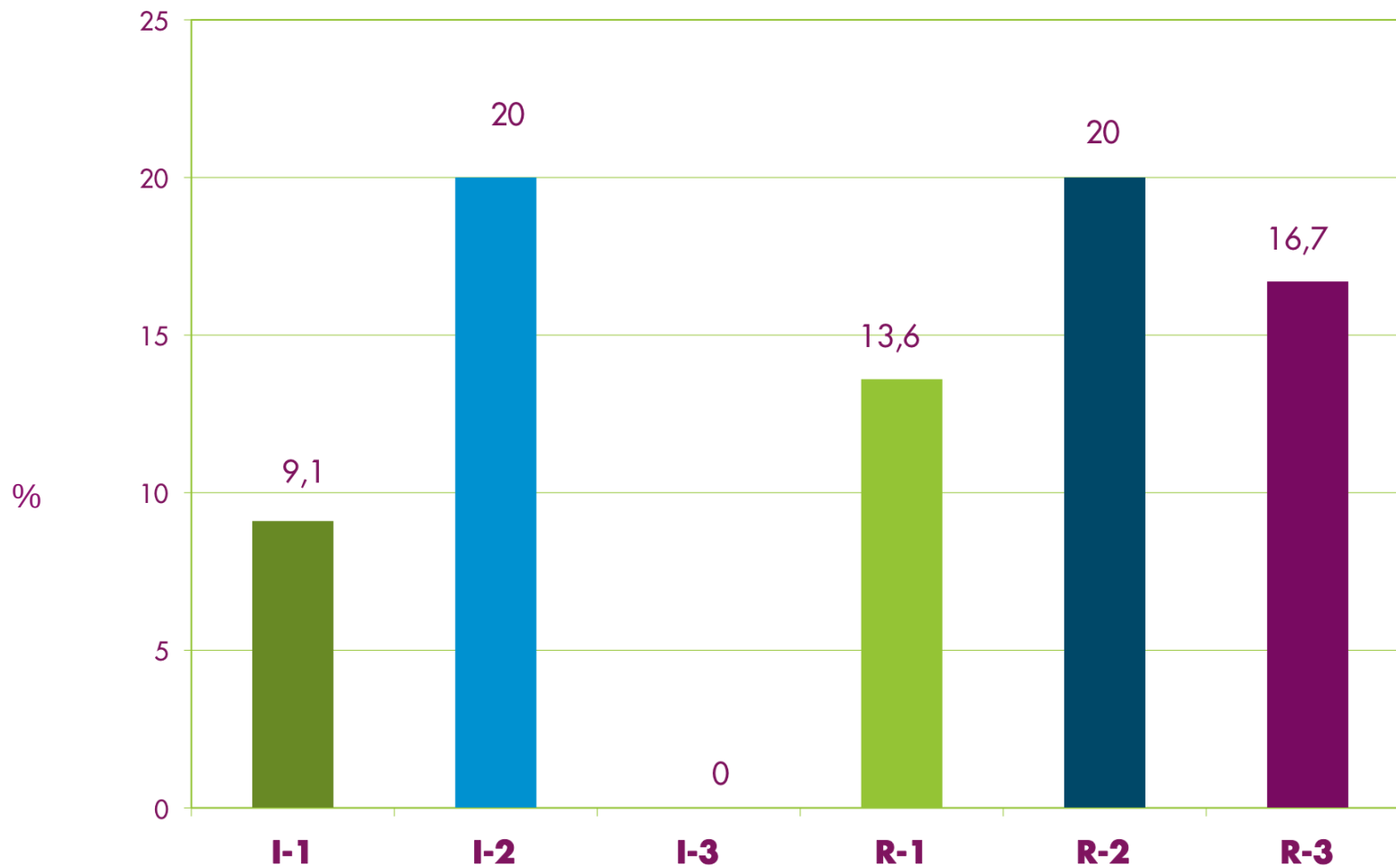
MLST cepas 19A. Clones del serotipo 19A (PRIMER-CUARTO PERIODO)

MLST	Nºcepas		SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA
	1º AÑO	4ºAÑO	
ST276	9(45%)	7(26.9%)	 P(0.5-2µg/ml)- ER-TR-CCR/S
ST1201	3	0	P _S -E _{R/S} -T _S -CC _S
ST320	6(30%)	15 (57.6%)	 P(2->4 µg/ml)-E_R-T_RCC_r
ST2013	1	0	P(≤0.03-0.25 µg/ml)-ER-TR/S-CCR/S
ST1047	1	0	Sensible a P, E, T y CC
ST63	0	3 (11%)	P(0.03-0.5 µg/ml)-ER-TR-CCR

RESISTENCIA A CEFOTAXIMA (%) EN MENINGITIS

3 CORTES

1ºAI: Mayo 2007-30 Abril 2008 • 2º AI: 1 Mayo 2008 – 30 Abril 2009 • 3ºAI: 1 Mayo 2009 – 30 Abril 2010



S: $\leq 0,5$

I: 1

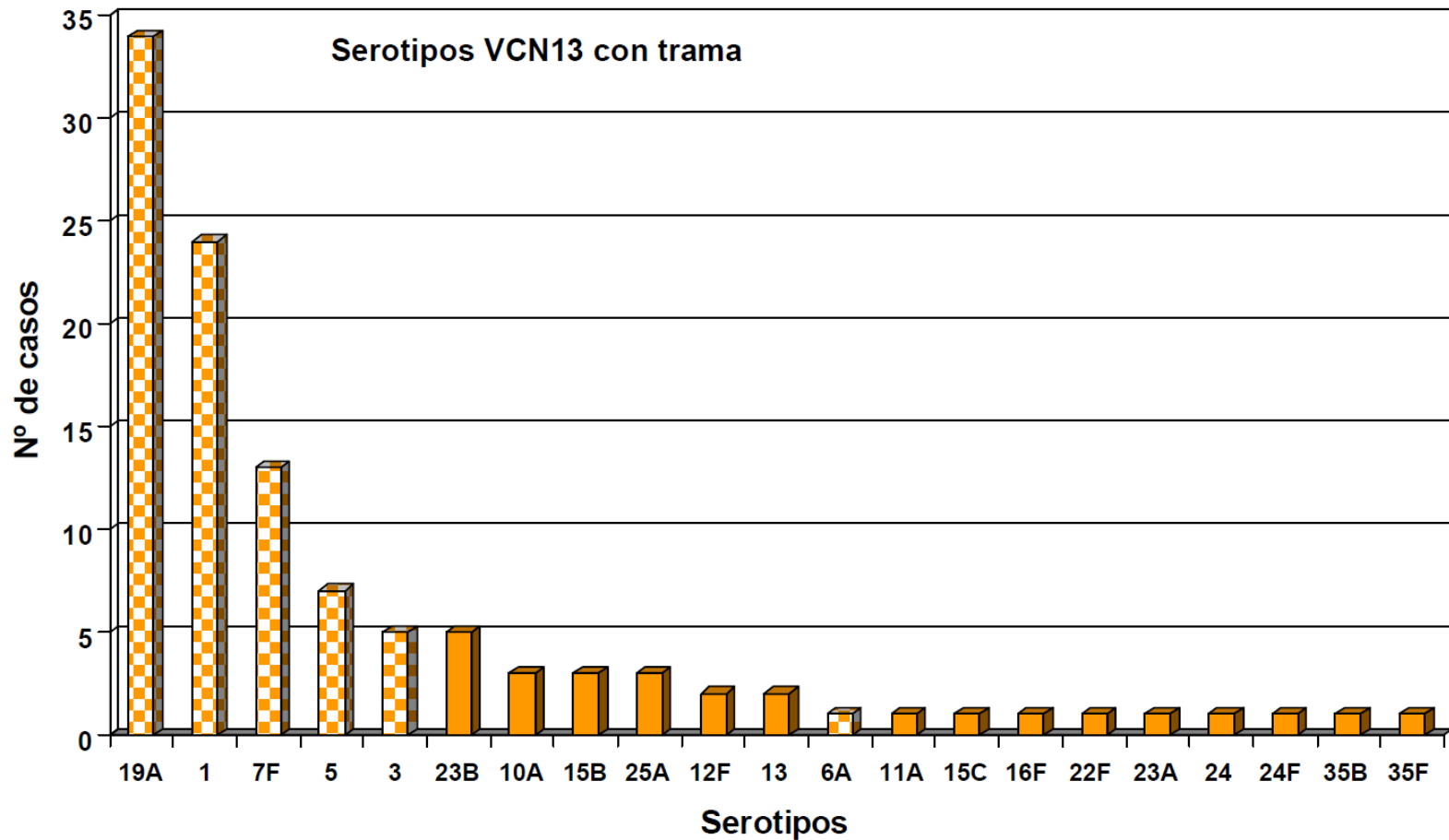
R: ≥ 2

Vacuna neumocócica conjugada VNC13

Prevenar 13 (Pfizer)

VNC7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
VNC13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
Incluída en el calendario vacunal CAM en Junio 2010													
Cada polisacárido está conjugado con la proteína CRM197													

Fig. 10.-ENI en menores de 5 años
Comunidad de Madrid, año 2009
Distribución por serotipos

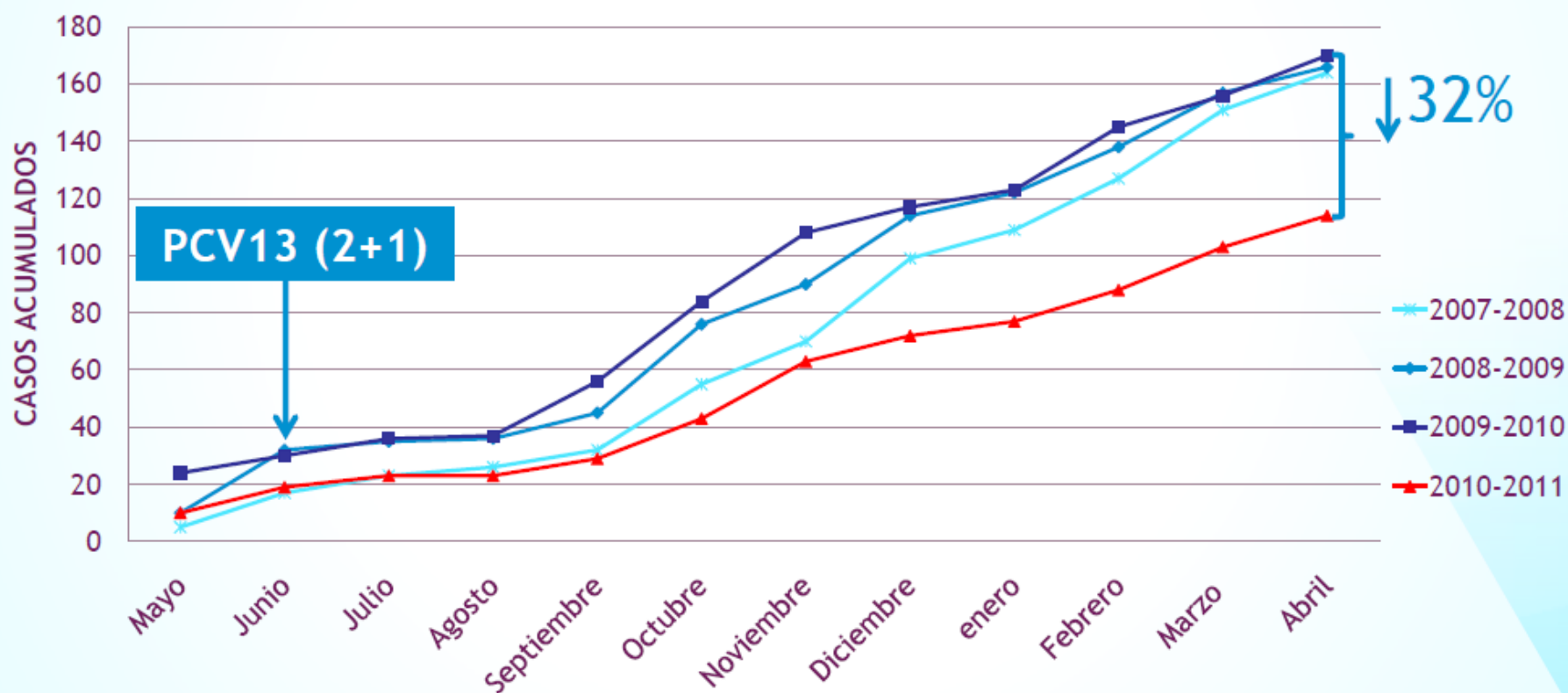


EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE CASOS DE ENI ACUMULADOS POR PERIODO Y MES, EN NIÑOS DE HASTA 15 AÑOS DE EDAD

PCV13 desde 7 junio 2010 (2+1). Catch-up desde 18 meses - 24 meses

PCV7 desde 6 noviembre 2006 - junio 2010 (3+1)

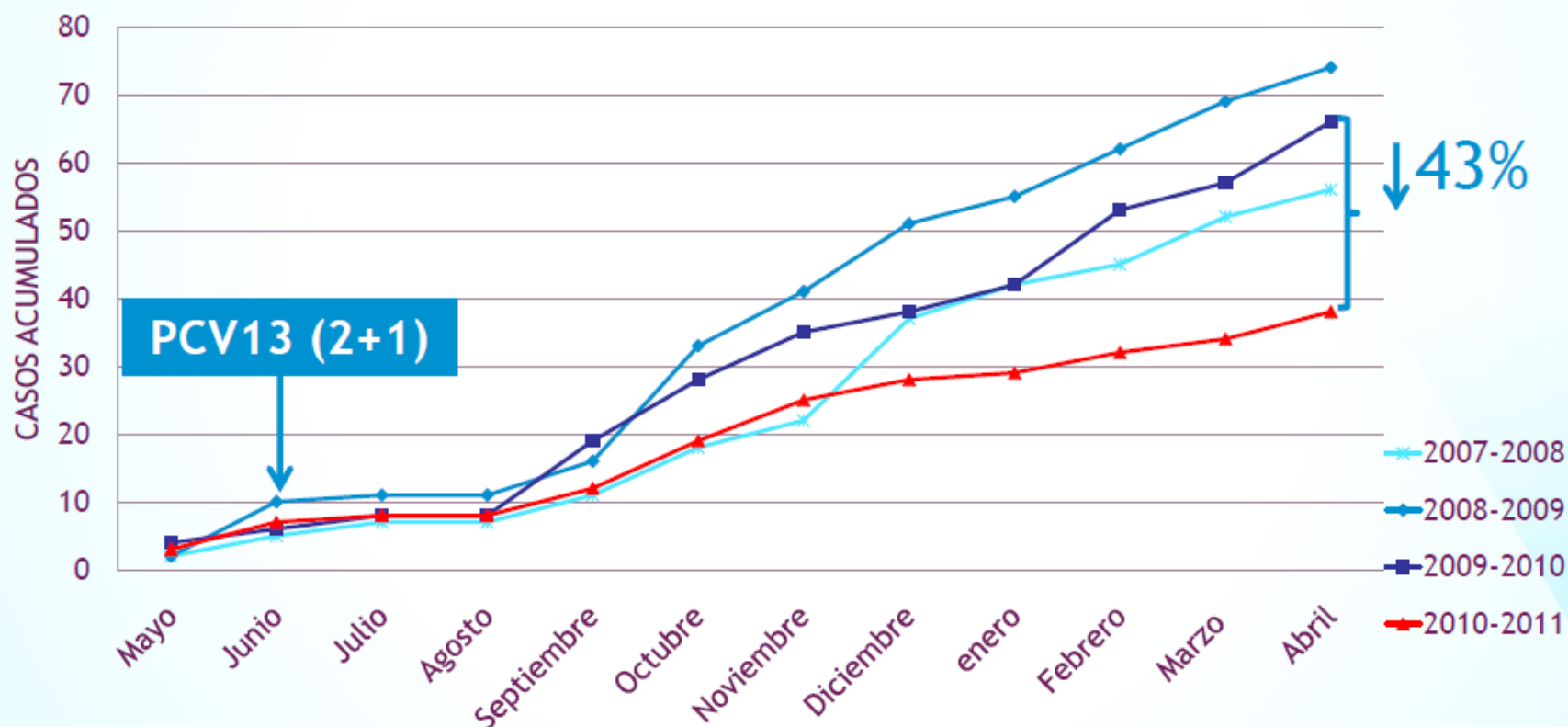
CASOS DE ENI ACUMULADOS EN NIÑOS HASTA 15 AÑOS



EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE CASOS DE ENI ACUMULADOS POR PERIODO Y MES, EN NIÑOS HASTA 2 AÑOS DE EDAD

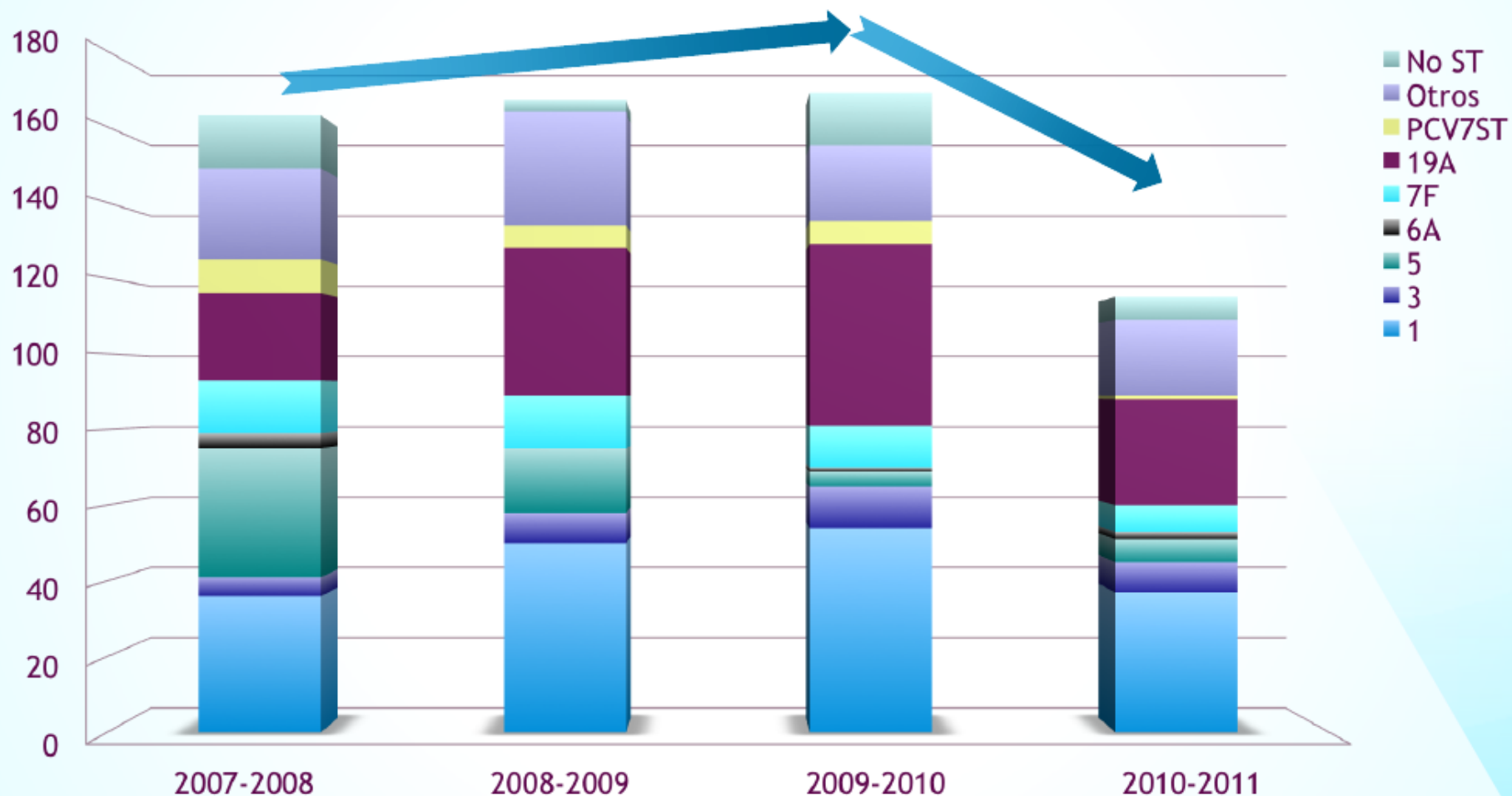
PCV13 desde 7 junio 2010 (2+1). Catch-up desde 18 meses - 24 meses
PCV7 desde 6 noviembre 2006 - junio 2010 (3+1)

CASOS DE ENI ACUMULADOS EN MENORES DE 2 AÑOS



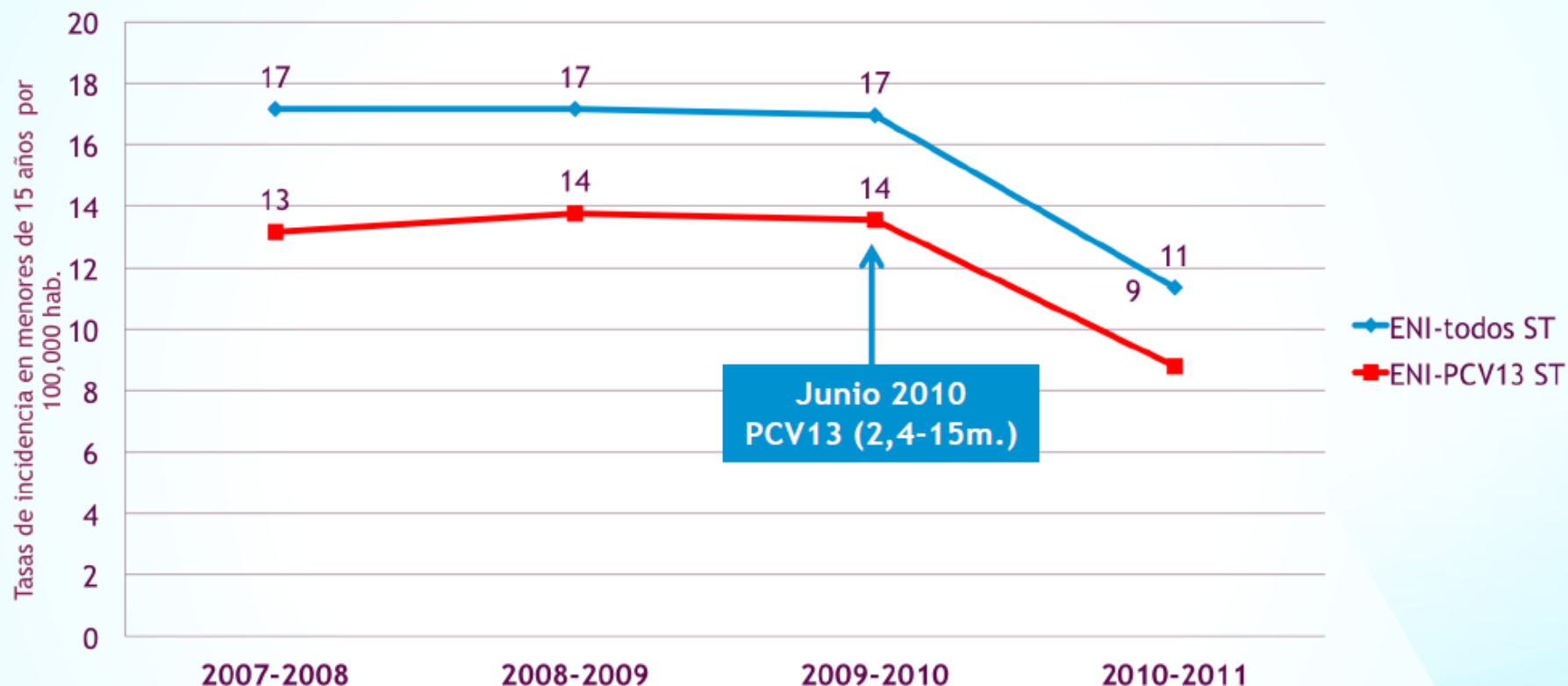
DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR ST Y PERIODO

PCV13 desde 7 junio 2010 (2+1). Catch-up desde 18 meses - 24 meses
PCV7 desde 6 noviembre 2006 - junio 2010 (3+1)



1 Al: mayo 2007- 30 abril 2008; N= 163
2 Al: 1 mayo 2008 - 30 abril 2009; N= 167
3 Al: 1 mayo 2009 - 30 abril 2010; N=169
4 Al: 1 mayo 2010 - 31 abril 2011; N= 115

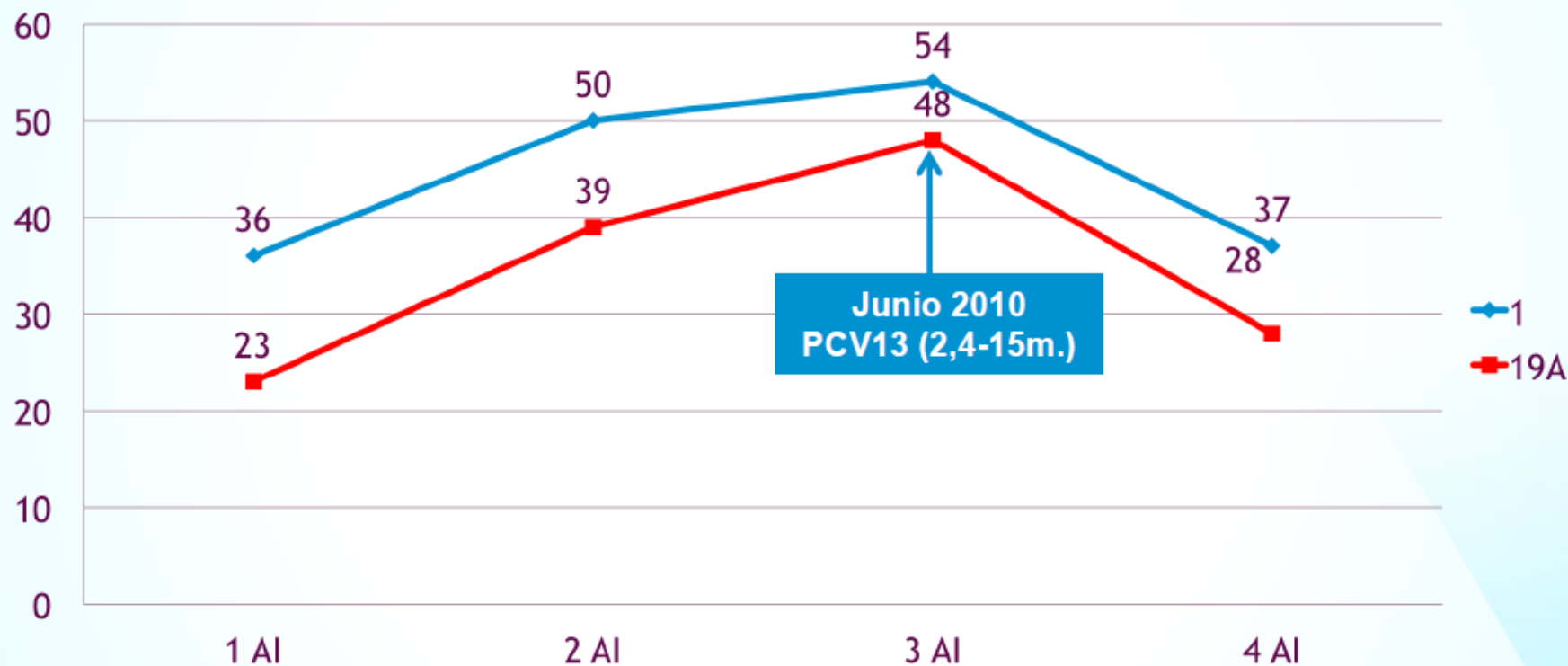
EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE INCIDENCIA DE ENI EN NIÑOS HASTA 15 AÑOS DE EDAD



Análisis 2007 - 2010 vs. 2010 - 2011

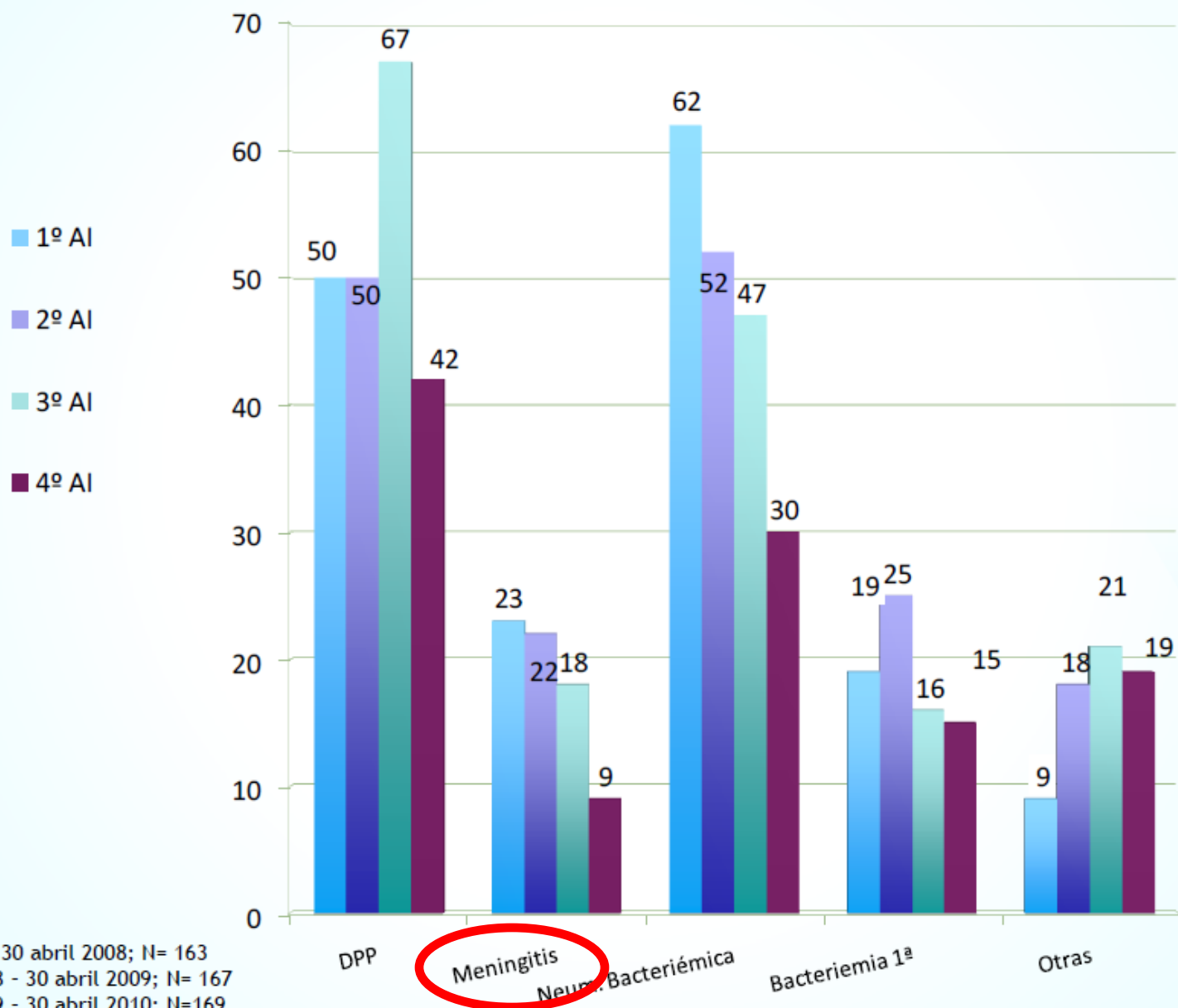
- Reducción del 35% de la ENI-todas las edades por PCV13-ST, $p < 0,001$
 - Reducción del 54% en < 2 años, $p < 0,01$
 - Reducción del 33,5% en < 5 años, $p < 0,01$
 - Reducción del 13% en niños entre 2 y 5 años, NS

EVOLUCIÓN EN EL NÚMERO DE CASOS POR SEROTIPO 1 y 19A (TODAS LAS EDADES)



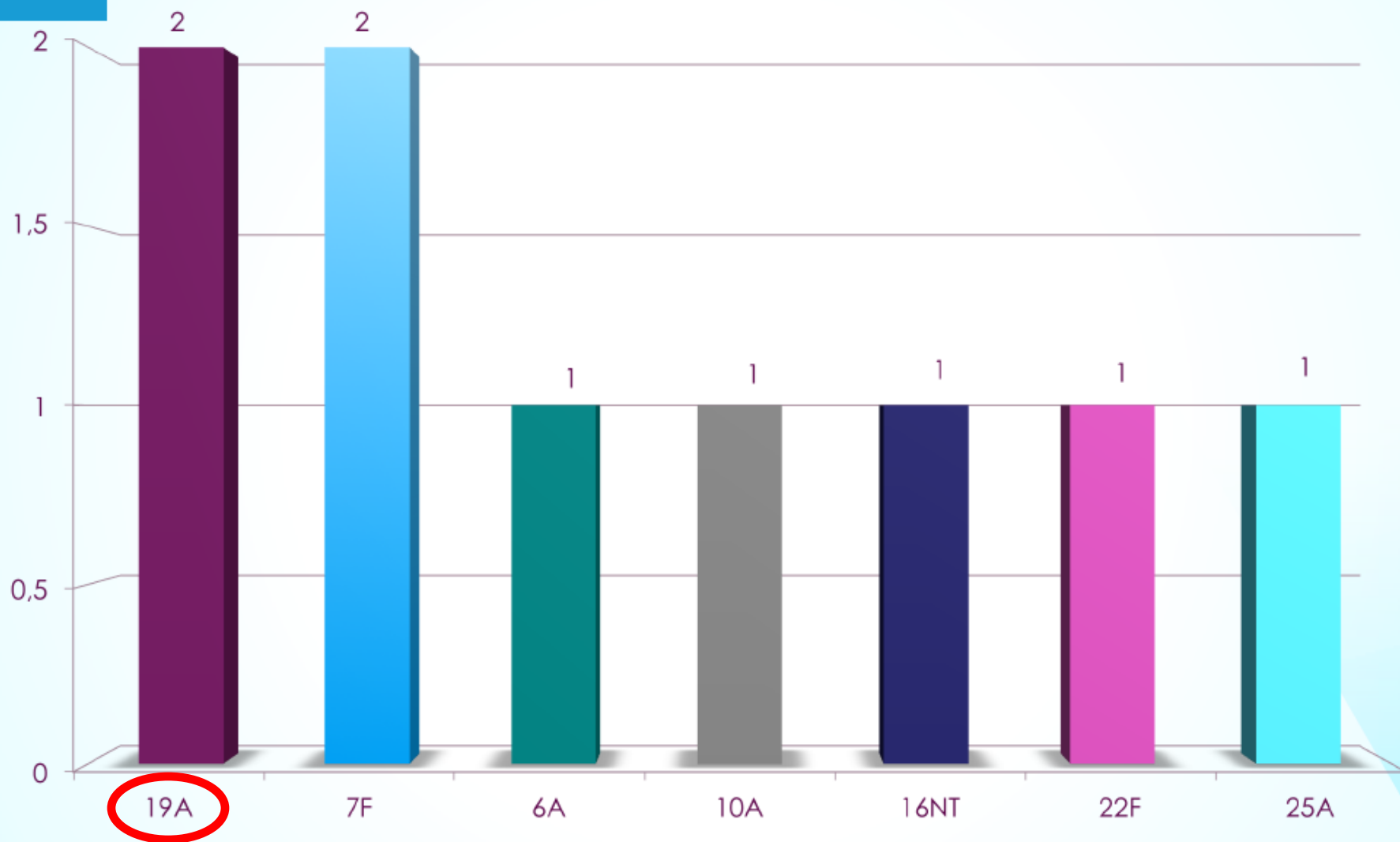
1 AI: mayo 2007- 30 abril 2008
2 AI: 1 mayo 2008 - 30 abril 2009
3 AI: 1 mayo 2009 - 30 abril 2010
4 AI: 1 mayo 2010 - 31 abril 2011

DISTRIBUCIÓN DE CASOS (n) POR FORMA CLÍNICA Y PERIODO



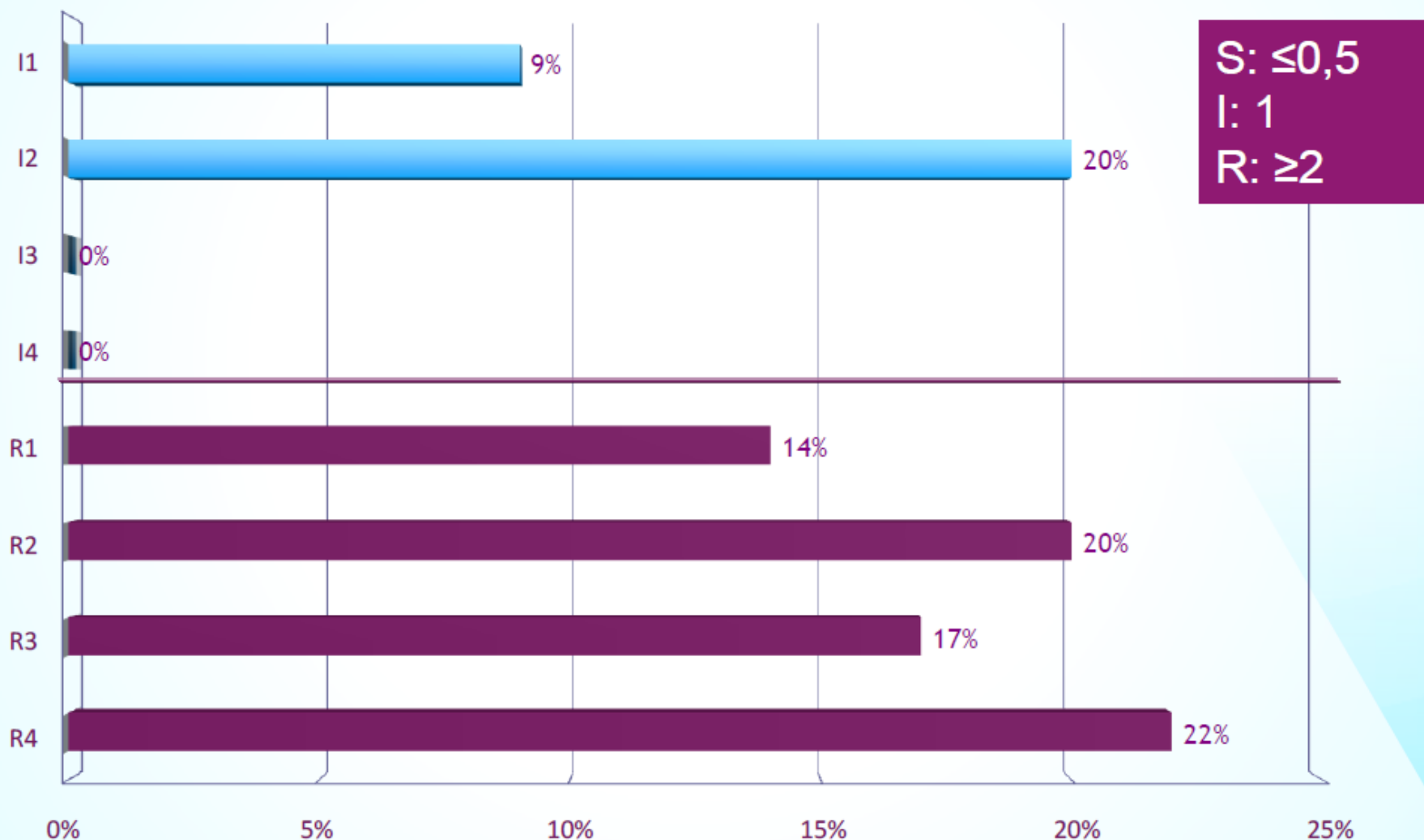
1 AI: mayo 2007- 30 abril 2008; N= 163
 2 AI: 1 mayo 2008 - 30 abril 2009; N= 167
 3 AI: 1 mayo 2009 - 30 abril 2010; N=169
 4 AI: 1 mayo 2010 - 31 abril 2011; N= 115

CASOS MENINGITIS CAM (N=9) POR SEROTIPO 4º CORTE



RESISTENCIA A CEFOTAXIMA (%). EN MENINGITIS 4 CORTES

% de cepas



Antibiototerapia meningitis bacteriana

< 1 mes	Ampicilina + Cefotaxima
1-3 meses	Cef 3ªG + Vancomicina
> 3 meses <u>Sospecha de neumococo</u> Menores 2 años No púrpura OMA, fístula LCR Gram, Ag o PCR (+) <u>No sospecha de neumococo</u>	Cef 3ªG + Vancomicina Cef 3ªG

