

11259
2
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "DR. FEDERICO GOMEZ"

**TESIS DE
POSGRADO
MEDICINA DEL PACIENTE
PEDIATRICO CRITICAMENTE
ENFERMO**



**FACTORES PRONOSTICOS ASOCIADOS A
MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON MENINGITIS BACTERIANA EN UN
HOSPITAL PEDIATRICO.**

DIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000 DE ENERO DE 1994 A DICIEMBRE DE 1998'

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES



**P R E S E N T A :
DRA. IRMA CARMELA RODRIGUEZ RODRIGUEZ**

ASesor
DR. ADRIAN CHAVEZ LOPEZ

MEXICO, D.F. SEPTIEMBRE DE 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGIN

11259



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

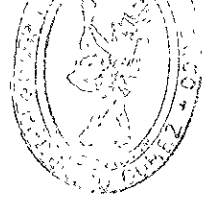


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE EDUCACION

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por concederme el don de la vida y del amor, por haber permitido el logro de una meta más, por nunca dejarme sola y más que todo, por darme la compañía de todas esas personas tan lindas que logre conocer durante este lapso de tiempo.

A TI MAMI: Por todo tu cariño, tu comprensión y tu apoyo en los momentos más difíciles de mi vida, Gracias por ser mi mejor amiga y sobre todo mil gracias por ser mi mamá.

A MIS HERMANOS: Por todo su cariño, paciencia y los momentos agradables que compartimos siempre.

A MIS PROFESORES: Por haber compartido su sabiduría, su paciencia, cariño y sobre todo su amistad y apoyo en cada momento. Todo mi agradecimiento y respeto para Uds.

DRS. ADRIAN CHAVEZ Y JORGE SALAZAR: Por todo el apoyo brindado para la realización del presente proyecto y sobre todo a ti Jorge por toda la disposición que siempre mostraste.

A MIS AMIGOS: Por escucharme, comprenderme y estar conmigo cuando los he necesitado.

A TI AMORCITO: Que aunque muy pequeñito, ahora eres uno de los motivos más poderosos de nuestra vida. No olvides que te esperamos con muchísimo amor.

A TODOS LOS NIÑOS: Por existir y darnos su confianza.

A TODOS UN MILLON DE GRACIAS!!!

INDICE

INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACION	43
PROBLEMA	44
HIPOTESIS	45
OBJETIVOS	46
MATERIAL Y METODOS	47
RESULTADOS	50
DISCUSION	52
CONCLUSIONES	54
CUADROS Y GRAFICAS	55
ANEXOS	62
BIBLIOGRAFIA	63



LIBRO DE ACTAS
DE LA COMISION
DE INVESTIGACIONES

INTRODUCCION.

La meningitis bacteriana continua siendo un problema serio e importante durante la infancia. La inflamación de las meninges puede estar causada por una serie de factores, dentro de los cuales se incluye una gran variedad de agentes infecciosos como bacterias, virus y hongos. Así mismo en esta entidad se involucran factores como agentes químicos y algunos tipos de drogas tales como sulfonamidas así como fármacos del tipo de las inmunoglobulinas, desencadenan la cascada de las citokinas, lo cual favorece a la inflamación localizada en las meninges. Esta entidad reviste gran importancia dentro del área de Pediatría, no sólo por el impacto que implica la morbilidad, sino por la presencia de secuelas que esto implica. Su letalidad es igualmente significativa, con disminución de 25 a 50% en neonatos infectados y de 3 a 10% en niños de mayor edad. Los sobrevivientes pueden presentar secuelas como hidrocefalia, deficiencias psicomotoras, convulsiones, alteración neurosensorial auditiva u oftálmica, ataxia y trastornos emocionales

La meningitis bacteriana se define como una enfermedad infecciosa de sistema nervioso central que afecta el encéfalo y las meninges, causada por presencia de una bacteria patógena en LCR. Es una enfermedad infecto-contagiosa que puede afectar tanto al niño como a su entorno familiar. Esta considerada como la infección más común del SNC que se reporta durante la infancia, aunque se ha descrito que predomina durante el periodo neonatal. Este padecimiento repercute con mayor frecuencia sobre recién nacidos y lactantes que en conjunto conforman el 75% de los casos. A pesar de diversos recursos de diagnóstico, de la aparición y el uso de terapias coadyuvantes del manejo en unidades de cuidado intensivo y del empleo de nuevos antimicrobianos, la letalidad asociada a este padecimiento continua siendo muy elevada, con una variación entre el 15 y el 30%. A pesar de las variaciones en cuanto a agentes causales en diferentes áreas geográficas, existe un consenso en el tipo de microorganismos que producen la meningitis bacteriana, con un franco predominio de *enterobacterias* en la etapa neonatal

En los menores de 24 meses *Haemophilus influenzae tipo b* es la bacteria más identificada, siguiendo en orden de frecuencia *Streptococcus pneumoniae*, mismo que predomina después de los cinco años de edad. Los factores que predisponen para presentar infección en otros sitios del organismo son los mismos que favorecen las infecciones del sistema nervioso central: prematuridad, desnutrición, hacinamiento, diabetes, insuficiencia renal e hipoparatiroidismo y en general aquellos padecimientos que originan una alteración en el sistema inmune. Ante esta dificultad diagnóstica y a pesar del desarrollo de técnicas no invasivas para evaluar los padecimientos del SNC, la punción lumbar y el análisis tanto bioquímico como bacteriológico del líquido cefalorraquídeo, siguen representando el estándar de oro para el diagnóstico. Se sugiere la toma de hemocultivos seriados aún cuando su positividad no va más allá del 20-30%. Como un método adicional útil, rápido, con elevada sensibilidad y especificidad, se utiliza la coaglutinación que permite tener el diagnóstico etiológico a pesar de no contar con bacterias viables, este es un procedimiento que no requiere de equipo sofisticado y que puede estar al alcance de todos los hospitales. Otras pruebas rápidas son las inmunolectroforesis, ELISA y la reacción en cadena de polimerasa.

La frecuencia de la enfermedad invasiva especialmente por *H. influenzae* el grupo b es mayor en niños que asisten a guarderías, estando relacionada directamente con el número de horas y asistentes a la misma. En cambio la alimentación con seno materno se asocia como factor protector contra la enfermedad en niños menores de seis meses.

Las bacterias patógenas pueden llegar al sistema nervioso central a través de tres vías: por diseminación hematológica, diseminación bacteriana a través de estructuras vecinas infectadas y por último por invasión directa si hay comunicación entre el líquido cefalorraquídeo con las superficies intertegumentarias. La MB es por lo regular resultado de diseminación hematológica de microorganismos a partir de focos infecciosos distantes, especialmente de vías respiratorias. Las bacterias entran al LCR vía hemática a

través de los plexos coroideos de los ventrículos laterales y llevadas luego por el espacio subaracnoideo, contaminando el recorrido y favoreciendo la diseminación de la infección.

Los estudios en animales han demostrado que los cambios fisiopatológicos que acompañan a la MB son principalmente originados por los componentes bacterianos y secundariamente sostenidos por la respuesta inflamatoria del hospedero o una combinación de ambas.

Los datos clínicos de la MB son variables y dependen de la edad del paciente y la duración de la enfermedad, en el 50 a 65% de los casos se puede encontrar una historia de infección respiratoria superior.

El cuadro clínico en general es de presentación aguda y fulminante y se desarrolla con rapidez en pocas horas, en los RN se manifiesta con sintomatología poco precisa desde alteraciones leves del estado de conciencia como irritabilidad, letargia, rechazo al alimento, coexistiendo en la mayoría de los casos con fiebre, vómito, convulsiones y fontanela abombada; los signos y síntomas en general son vagos, especialmente al inicio del padecimiento lo cual dificulta el diagnóstico, por ello, el índice de sospecha debe ser alto en todo médico que trata este tipo de pacientes, especialmente si son pediátricos.

El tratamiento de la MB en niños requiere de una combinación de terapia antimicrobiana adecuada e inmediata siendo esencial para un manejo y resultados óptimos, sin embargo, algunas secuelas importantes pueden ocurrir aún bajo las mejores circunstancias.

Con el objeto de evitar diseminación familiar o comunitaria de la infección, la Academia de Pediatría recomienda la profilaxis con Rifampicina para todos los contactos familiares incluyendo adultos cuando se detecte *H. influenzae* como agente causal. El uso de Rifampicina es necesario si el resto de los miembros de la familia son mayores de cuatro años de edad.

MARCO TEORICO

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son relativamente comunes durante la infancia y se asocian frecuentemente a significativa morbilidad y mortalidad ⁽¹⁾

La meningitis bacteriana (MB) se define como inflamación de las meninges identificada por una cantidad anormal de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con evidencia de patógenos bacterianos en el mismo ⁽²⁾

La definición de inflamación del sistema nervioso central incluye tres diagnósticos anatomopatológicos específicos que a menudo son clínicamente indistinguibles: meningitis, encefalitis y meningoencefalitis.

Las tres entidades son provocadas por un agente extraño que inflama el sistema nervioso central, bacterias, virus, hongos, agentes químicos y fármacos, como las sulfonamidas y la inmunoglobulina endovenosa pueden estimular la cascada de citoquinas, que provoca la inflamación localizada dentro del sistema nervioso ⁽³⁾.

Se debe sospechar su presencia en todos los lactantes febriles que muestran alteración del estado mental, irritabilidad y trastornos del riego periférico ⁽²⁾

La mayor parte de los ejemplos de meningitis son por transferencia séptica, aunque la enfermedad puede ser resultado de entrada directa de agentes patógenos en el momento de producirse lesiones craneoencefálicas abiertas, procedimientos neuroquirúrgicos o contaminación de los tubos de derivación en el momento de su colocación.

La meningitis se define como la inflamación de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal: duramadre, aracnoides y piamadre. La inflamación

de estas membranas puede provocar rigidez de nuca y dolor al mover el cuello, y LCR presenta signos de respuesta inflamatoria

La encefalitis consiste en la inflamación de la corteza cerebral, con síntomas que van desde confusión leve hasta coma. Estos síntomas generalmente son acompañados por cefalea y fotofobia, y el LCR generalmente contiene menos células polimorfonucleares que en la meningitis.

La meningoencefalitis consiste en la inflamación de las meninges y de la corteza cerebral. Los síntomas con frecuencia son una combinación de los de la meningitis y los de la encefalitis, y la cantidad de células polimorfonucleares en el LCR puede ser normal o aumentada ⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis bacteriana (MB) es la enfermedad infecciosa del SNC más común, tratable durante la infancia. Se estima que la MB ocurre en 15,000 niños por año ⁽⁴⁾ A pesar del incremento en las medidas preventivas tales como inmunizaciones, tratamiento y aislamiento de los contactos, la incidencia estaba incrementada hasta antes de la década de los 90's ⁽⁵⁾. Gracias a la difusión del uso de vacuna contra *H. influenzae*, las tasas de ataque de la enfermedad en niños mayores de 1 año que eran más altas en los niños menores de 1 año (76.7/100,000 hab. /año) disminuyó a 25.3/100,000 durante el segundo año de vida, 2/100,000 después de los cinco años y menos de 1/100,000 en adultos; esos rangos han disminuido significativamente desde la introducción de esta vacuna a la práctica ^(6,7)

El 95 % de los casos ocurren entre el primer mes de vida y los 5 años de edad, debido al estrecho contacto con individuos que padecen enfermedades invasoras (residencias, guarderías, colegios cuarteles), el hacinamiento, la pobreza, la raza negra, el sexo masculino y la ausencia de lactancia materna ⁽²⁾

El modo de transmisión es probablemente de persona a persona a través de gotitas o secreciones procedentes de las vías respiratorias.

El Centro de Control de enfermedades estima que, en los Estados Unidos Hay 29,000 casos de *H. influenzae b* (Hib) 4,800 casos meningitis por *neumococo* y 4,600 casos de meningitis por *meningococo* por año ⁽⁸⁾

El riesgo de los niños a desarrollar meningitis por *H. influenzae* en los primeros 5 años de vida varía entre de 1 en 400 a 1 en 2,000 ⁽⁹⁾. La edad de mayor riesgo para meningitis bacteriana es de 6 a 12 meses, ocurriendo el 90% de los casos entre a mes a 5 años de edad ^(10,11).

ETIOLOGÍA

La etiología varía según la edad del paciente, de manera que en el grupo de recién nacidos, *Streptococcus agalactiae* (grupo b), es la causa más frecuente en los EUA ⁽⁴⁾. Sin embargo en nuestro país, hay franco predominio de gérmenes gramnegativos como: *E. Colli*, *Klebsiella sp*, *Listeria monocitógenes*, y *Salmonella sp.* ^(12,13). La meningitis por bacilos gramnegativos en el periodo postnatal es de dos a tres veces mayor en países desarrollados que en países en vías de desarrollo. *Klebsiella sp* y *salmonella* predominan en países desarrollados, mientras que la *E. Colli* se observa en países del primer mundo ⁽¹⁴⁾. Durante el periodo de 1 mes de edad a los tres meses, los gérmenes causales de meningitis son iguales que en el recién nacido y que los del grupo de lactantes mayores de tres meses, por lo que suele denominarse "periodo gris" ⁽¹⁵⁾. En niños mayores de tres meses *H. influenzae tipo b (Hib)* ocupa los primeros lugares no sólo como agente causal de meningitis, sino de gran número de enfermedades invasivas como: neumonía, artritis séptica, celulitis, epiglotitis entre otras. En países donde no se obliga la vacuna contra Hib, *S. pneumoniae* y *N. Meningitidis* que son los agentes causales frecuentes dentro de este grupo etario. En nuestro país *N. Meningitidis* no es una causa frecuente de MB. Los serotipos más frecuentes de neumococo causantes de meningitis en Dinamarca son 6A+6B, 18C, 14, 1, 7F, 19F, 9V, 4 y 23 F, constituyendo 84% de los casos de bacteriemia y MB ⁽¹⁶⁾. En el Hospital Infantil de México Gómez Barreto y cols determinaron los serotipos prevalentes en meningitis siendo: 23F, 14, 19F y 6A. Otros agentes etiológicos como los gérmenes *gramnegativos* y *staphilococos* se deben tener en cuenta como agentes causales potenciales cuando existen ciertos factores de riesgo específico, tal es el caso de las bacterias anaerobias que son causa frecuente de infección de SNC secundaria a diseminación local a partir de un cuadro de otitis crónica, en cuyo caso es más común la presentación de abscesos cerebrales. En estos casos también *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* tienen incidencia importantes. Las infecciones secundarias a solución de continuidad como las provocadas por colocación de válvulas de medición de PIC o de derivación

ventriculoperitoneal, así como lesiones traumáticas, producen infecciones en las que los gérmenes causales comunes son *S. epidermidis* y *S. aureus*; independientemente del grupo etario. La meningitis por "ameba de vida libre" se presenta en casos donde las personas están en contacto al nadar o bañarse en lagos con agua estancada donde este germen habita. *Salmonella B*, es una bacteria que raramente se ve implicada en la génesis de la meningitis (por lo menos 1%) en neonatos. Su mayor incidencia es en niños menores de un año y cuando se presenta tiene una mortalidad de 94% sin tratamiento y 50 a 80% con tratamiento ⁽¹⁷⁾; *K. pneumoniae* es una causa poco común de MB en niños menores de un año, siendo secundaria a un foco infeccioso en tracto gastrointestinal y respiratorio con mayor frecuencia, los serotipos más comunes parecen ser el tipo 1 y 2 (A y B). *L. monocitógenes* es un germen implicado en la meningitis del adulto y niño con algún tipo de inmunocompromiso, o bien en los extremos de la vida (recién nacido y anciano). La listeriosis en el recién nacido puede manifestarse como meningitis, conjuntivitis, granulomatosis fetal, endocarditis, uretritis entre otras ⁽¹⁸⁾.

Después de la etapa de recién nacido y lactantes, la principal causa de meningitis purulenta *Enterobacterias* así como *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, por lo que ante la presencia de otro germen diferente se considera no habitual. A nivel hospitalario los agentes causales son no habituales. Su incidencia se relaciona con procedimientos neuroquirúrgicos, procedimientos invasivos del SNC, desnutrición, venodisecciones e intubaciones prolongadas (más de tres días), así como el uso de varios esquemas antimicrobianos y estancias hospitalarias prolongadas ⁽¹⁹⁾.

Moraxella catarrhalis ha sido reportada con incremento de causa de infecciones graves tanto en niños como en adultos. Cuando afecta a recién nacidos tiene una evolución fatal en la mayoría de los casos ⁽²⁰⁾. En niños neutropénicos con fiebre es posible encontrar MB causada por *Streptococcus mitis*, resultando mejor éxito terapéutico ante la recuperación en la cuenta de neutrófilos ⁽²¹⁾.

Relacionando agente etiológico y grupo de edad: en el neonato predomina la *E coli* , *klebsiella*, *enterobacter*, *salmonella*, *serratia*, *estafilococo epidermidis* y *aureus* , *listera monocitogenes* , *citrobacter* y *haemophilus* ⁽²⁾. El recién nacido prematuro es considerado un huésped inmunocomprometido, por lo tanto, es importante considerar todos los agentes como posible causa de infección del sistema nervioso central en este grupo, incluidos bacterias, virus, mycoplasma, ureaplasma y hongos. Al revisar literatura inglesa, en el primer mes de vida hasta las 6 semanas de vida el primer agente es el *estreptococo del grupo b*, seguido por *L. monocitogenes* ⁽⁴⁾. *E coli*, *Enterococcus*, enterobacilos gram negativos distintos de *E. coli*, hongos y anaerobios ⁽³⁾. Los virus que causan infección del SNC en el grupo de 0 a 3 meses de vida, son virus *herpes simple*, *enterovirus* y *citomegalovirus*. Dentro de los antecedentes podemos encontrar una gripa en la madre pocas semanas antes del parto. Las infecciones provocadas por estos gérmenes pueden tener una presentación similar con coagulación intravascular diseminada, hepatosplenomegalia, elevación de transaminasas, inestabilidad hemodinámica y convulsiones ⁽³⁾.

La infección por *herpes virus* típicamente se presenta entre los 7 a los 10 días de vida y lo más frecuente es que este asociada con infección materna primaria por herpes. El HSV2 causa aproximadamente el 75% de las infecciones neonatales por herpes. Se debe mantener un alto índice de sospecha para iniciar cuanto antes el tratamiento ⁽³⁾

Las infecciones por *enterovirus* son frecuentes y a veces difíciles de distinguir de las bacterianas. Se pueden confirmar por una reacción en cadena de la Polimerasa y cultivo.

Si bien es poco frecuente que la infección por *Citomegalovirus* se presente en el recién nacido con meningitis es importante detectar temprano este tipo de infección para documentar la adquisición intrauterina. Los cultivos positivos para *Citomegalovirus* (de orina y de la capa lechosa) durante la primera semana de

vida indican infección congénita, los que son positivos después de este periodo no distinguen la infección congénita de la postnatal. Se está probando la eficacia del Ganciclovir para recién nacidos con infección congénita ⁽³⁾.

Citrobacter diversus es una causa poco frecuente de meningitis neonatal pero es causante del 75% de abscesos cerebrales en niños.

Las infecciones provocadas por hongos o agentes anaerobios, son raras, pero se las debe tener en cuenta en recién nacidos con diagnóstico de meningitis que no mejoran con el tratamiento convencional.

El *H. influenzae tipo b* parece adquirir importancia al segundo mes de vida y se vuelve el más importante desde los 3 meses hasta los 2 años de edad (60 %) ⁽³⁾. Seguido por *neumococo* y *neiseria meningitidis*. Esto en países con programas no ampliados de vacunación.

En los mayores de 5 años incluyendo adultos, *Streptococo neumoniae* y *N meningitidis* son los más frecuentes, el *micoplasma* también puede causar meningitis. La *N. Meningitidis* puede provocar dos síndromes clínicos principales: meningococcemia y meningitis. Entre las etiologías virales son: *enterovirus*, *arbovirus* y *herpes*.

Desde la comercialización y la mayor administración de vacunas conjugadas antihaemophilus, las principales causas de meningitis bacteriana en el grupo de 3 meses a 3 años son *N. Meningitidis* y *S pneumoniae* ⁽³⁾.

**AGENTES ETIOLÓGICOS COMUNES DE MENINGITIS BACTERIANA
POR GRUPOS DE EDAD**

ORGANISMO	0-3 MESES	3-36 MESES	3-21 AÑOS	INMUNOCOM- PROMETIDOS
<i>Streptococcus grupo B</i>	X			
<i>Escherichia coli</i>	X			
<i>Listeria monocitógenes</i>	X			
<i>Haemophilus Influenzae</i>		X		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		X	X	X
<i>Neisseria meningitidis</i>		X	X	X
Hongos				X
<i>Criptococcus</i>				X
<i>Tuberculosis</i>		X		
Virus	X	X	X	X

Nota: En países donde se utiliza rutinariamente la vacuna contra *H. influenzae*, este patógeno es poco común como agente causal

FACTORES PREDISPONENTES DE MENINGITIS BACTERIANA.

Los factores que predisponen al huésped a padecer infecciones en otros lugares también favorecen la infección bacteriana de SNC. Y aunque se discuten de manera independiente debe hacerse hincapié en la interrelación que existe entre factores del huésped, microorganismo y ambiente en lo que respecta a la patogénesis y pronóstico de la meningitis ⁽²²⁾.

- **Factores del huésped.** Los varones se infectan con mayor frecuencia que las mujeres. Se observa mayor ocurrencia de meningitis bacteriana en pacientes muy jóvenes, lo cual se asocia además a mayor gravedad de la enfermedad también aumenta en estos grupos. Fraser y cols ⁽²³⁾ comunicaron que la mayor morbilidad consecutiva a meningitis bacteriana se produjo en individuos afectados entre el nacimiento y los cuatro años de edad. El recién nacido está predispuesto a sepsis y meningitis por factores que reflejan deficiencias fisiológicas o inmadurez de los mecanismos de defensa que, que comprenden: actividad fagocítica y bactericida disminuída de leucocitos polimorfonucleares; defectos de la respuesta de los leucocitos neonatos a los factores quimiotácticos; deficiencias de la capacidad para soportar la opsonización, y defectos de la longitud y número de microtúbulos que disminuyan la movilidad de los leucocitos del neonato, en comparación con niños mayores. Se han documentado repetidas veces deficiencias de los componentes del complemento sérico C1q, C3 y C5, concentraciones bajas de properdina sérica y bajas concentraciones de IgM e IgA. A pesar de la adquisición transplacentaria de IgG, pueden faltar anticuerpos contra agentes infecciosos específicos. En parte, la meningitis en niños de un mes a un año de edad puede reflejar diferencias cualitativas o cuantitativas entre las respuestas inflamatorias e inmunológicas que se observan en niños mayores, en comparación con los lactantes.

La deficiencia congénita de las tres clases más importantes de inmunoglobulinas puede predisponer a infección bacteriana grave. Los defectos congénitos de la

función de varios componentes del sistema de complemento o un aumento en el consumo o la pérdida del mismo también se han asociado a mayor riesgo de meningitis bacteriana ^(24,25,26,27,28,29). Así mismo se ha reportado mayor incidencia de infección grave y meningitis asociado a alteraciones del bazo, tales como esplenectomía, asplenia congénita, o esplenosis que se han asociado a mayor ocurrencia de sepsis y meningitis por *S. Pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b así como microorganismos entéricos gram negativos ⁽³⁰⁾.

Los pacientes con anomalías hemato-oncológicas, especialmente los que afectan al sistema retículo-endotelial, parece que son más propensos a meningitis debida a microorganismos de baja virulencia que sólo suponen un riesgo mínimo para niños normales. Así mismo el uso radioterapia, fármacos inmunosupresores y antimetabolitos también predisponen al huésped a infecciones del SNC ⁽³¹⁾.

La desnutrición también es un factor que predispone especialmente al paciente pediátrico a padecer neuroinfección, puesto que en ellos se han demostrado alteraciones en las respuestas de inmunidad celular, bajos niveles de complemento sérico, alteración de la actividad fagocítica de neutrófilos y disminución de niveles de transferrina (que posee propiedades bacteriostáticas). Estos factores actúan de manera independiente o unidos para predisponer al huésped desnutrido a la infección grave ⁽³²⁾.

La infección del SNC, también puede ocurrir con gran frecuencia y gravedad en padecimientos tales como diabetes sacarina, insuficiencia renal, insuficiencia suprarrenal, fibrosis cística, hipoparatiroidismo y enteropatía exudativa, estos padecimientos se acompañan de alteraciones de la quimiotaxis, de la fagocitosis y de la función bactericida, y estas deficiencias pueden explicar en parte el aumento de la susceptibilidad de estos individuos a infecciones ⁽³³⁾. A estos trastornos acompañan alteraciones de la quimiotaxis, de la fagocitosis y de la función bactericida, y estas deficiencias pueden explicar en parte el aumento de la susceptibilidad de estos individuos a infecciones ^(32,34).

- **Factores relacionados con el microorganismo infectante o con interacciones entre huésped y microorganismo.** Los factores de virulencia bacteriana quizá tengan una participación importante en la inflamación meníngea. Esto se refleja en la potencialidad marcada de *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. Meningitidis* de causar meningitis.

La virulencia al parecer se relaciona con el serotipo específico (para *H. influenzae* y *S pneumoniae*) o serogrupo (para *N. Meningitidis*) y esto se determina por la composición química de la cápsula bacteriana. Las bacteremias ocultas con *N. Meningitidis* y *H. influenzae tipo b* quizá tengan, respectivamente, 85.6 a 12 veces más probabilidades de asociarse a meningitis subsecuente que cuando son causadas por *S. pneumoniae* ⁽²³⁾.

La patogenicidad de muchos microorganismos está en relación con la configuración antigénica de su cápsula. La polirribosa fosfato (polyribose phosphate, PRP) capsular de *H. influenzae tipo b* parece tener especial importancia en relación con la virulencia del proceso patológico. Los niños con meningitis por *H. influenzae* que se estudiaron en perspectiva y que sufrieron complicaciones o secuelas de la enfermedad tenían concentraciones de PRP en suero y en líquido cefalorraquídeo, significativamente más elevadas que aquellos cuyo curso se desarrolló sin complicaciones ⁽³⁵⁾. También la antigenemia y la antigenuria estaban prolongadas de manera significativa en los que tenían secuelas graves de meningitis ⁽³⁵⁾. Por tanto, la morbilidad tenía correlación con la magnitud y duración de la exposición al antígeno de polirribosa fosfato capsular.

Las defensas del huésped en el líquido cefalorraquídeo antes y después de la invasión bacteriana han permitido la identificación de por lo menos de dos mecanismos importantes disponibles para que el huésped elimine las bacterias ⁽³⁶⁾. Un sistema de aclaramiento requiere de un anticuerpo de tipo específico, un sistema de complemento clásico funcional para opsonización y la presencia de

leucocitos polimorfonucleares competentes para la fagocitosis. El segundo sistema depende de la interacción del anticuerpo no específico o de baja afinidad y la vía alterna del complemento para la opsonización del microorganismo. El aclaramiento por este sistema puede ocurrir en ausencia de leucocitos polimorfonucleares. Este último sistema es la defensa más importantes del huésped con inmunosupresión.

El complemento y las proteínas opsónicas se encuentran en concentraciones muy bajas o están completamente ausentes en el líquido cefalorraquídeo normal ^(36,37). Así que el líquido cefalorraquídeo carece de aquellos factores que se requieren para el aclaramiento bacteriano. Cuando las bacterias invaden primero las meninges, la falta de complemento y proteínas opsónicas en el origen de sistema nervioso central puede permitir que las bacterias se multipliquen sin restricción por algún periodo. Los leucocitos polimorfonucleares llegan con lentitud al sitio de infección en el líquido cefalorraquídeo; esto, aunado a la falta de anticuerpos específicos en el suero durante la respuesta inflamatoria inicial, son factores que ayudan al establecimiento de la infección bacteriana ^(38,39,40,41).

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La meningitis bacteriana se debe por lo común a diseminación hematológica de microorganismos y a partir de focos de infección distantes ⁽⁴²⁾. Cualquier microorganismo puede producir meningitis en un individuo susceptible. Sin embargo existen bacterias como *Haemophilus influenzae tipo b*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son agentes causantes en la mayoría de los casos en niños. En huéspedes afectados inmunológicamente, pueden ocurrir con más frecuencia infección por otros microorganismos. El microorganismo a veces puede predecirse si se tiene como base el tipo de déficit existente en el huésped.

La mayoría de los casos pasan por 4 etapas: ⁽²⁾

- 1) Infección del tracto respiratorio superior.
- 2) Invasión hemática a partir del foco respiratorio.
- 3) Siembra de las meninges a partir del patógeno en sangre.
- 4) Inflamación de las meninges y el cerebro.

En la gran mayoría de los casos de meningitis se encuentra el antecedente de un foco infeccioso distante, a partir del cual hay una invasión hacia el torrente sanguíneo (bacteriemia), en circunstancias tales que permiten la supervivencia del germen hasta que llega a la circulación cerebral en donde, mediante un proceso inflamatorio, ocasiona ruptura de la barrera hemato-encefálica (BHE) (apertura de los canales intercelulares endoteliales). Este fenómeno trae consigo la penetración del agente patógeno al sistema nervioso central (SNC), con liberación de toxinas bacterianas y mediadoras inflamatorias de huésped que llevan a edema cerebral, hipertensión endocraneana, pérdida de los mecanismos de autorregulación de flujo intracraneano, disminución del flujo sanguíneo cerebral y daño cerebral ⁽⁴³⁾.

LLEGADA DEL GERMEN Y SU PASO AL TORRENTE SANGUINEO

El paso inicial de la meningitis es la presencia de un germen que se encuentra colonizando sobre todo la mucosa de la vía aérea superior.

La capacidad invasora de los gérmenes depende de factores intrínsecos relacionados con su virulencia y de factores del huésped que condicionan mayor o menor susceptibilidad. Los gérmenes gramnegativos como *H. influenzae b* (*Hib*) y *Escherichia coli*, producen meningitis y otras infecciones invasivas incluyendo la sepsis, mediante la acción de una endotoxina llamada lipopolisacárido (LPS) contenida en sus cápsulas. Existen estudios que demuestran que los serotipos de *H. influenzae* que no tienen cápsula, no tienen la capacidad invasiva y sólo el serotipo b, que si tiene cápsula tiene la capacidad de invasividad después de su inoculación intranasal ⁽⁴⁴⁾. Por su parte el *meningococo* tiene además fimbrias o pili que explican probablemente su gran virulencia, éstas le permiten adherirse y penetrar a las células nasofaríngeas y ser transportadas por vacuolas fagocíticas que finalmente permiten su paso al espacio intravascular ⁽⁴⁵⁾.

Una vez que la bacteria ha logrado penetrar al torrente sanguíneo, requiere de un mecanismo que le permita sobrevivir y ser resistente a los mecanismos de defensa del huésped como la fagocitosis y la acción del complemento en su vía clásica. Esto se logra gracias a la capacidad de encapsulación, por ejemplo, 84% de las cepas de *E. coli* causantes de meningitis son portadoras del antígeno capsular K1 y en ausencia de anticuerpos específicos contra ese antígeno, este organismo es profundamente resistente a la fagocitosis ⁽⁴⁶⁾.

Gracias a la vía alterna del complemento se logra contrarrestar la capacidad bacteriana, por lo que en pacientes con deficiencias del complemento, es decir en padecimientos hematológicos como anemia de células falciformes, son más susceptibles a infecciones invasivas por estos gérmenes ⁽⁴⁷⁾. Algunas deficiencias

en los componentes del complemento como C5, C6, C7, C8 y quizás C9 están presentes en niños con infecciones recurrentes por *meningococo*.

Una vez que las bacterias llegan al SNC, la bacteremia persiste de manera dinámica, no sólo por la replicación bacteriana del torrente sanguíneo sino por el paso de las mismas del SNC hacia la circulación sistémica durante el proceso infeccioso ⁽⁴⁸⁾.

INVASION DE LA BARRERA HEMATOENCEFALICA (BHE)

Aunque no son bien conocidos los mecanismos por los cuales las bacterias penetran al SNC, se cree que suceda a través de los senos venosos durales o de un foco inflamatorio inespecífico estéril por arriba de la lámina cribiforme, facilitando la invasión de las bacterias al SNC. Existen estudios realizados en monos que han demostrado que la ruptura de la BHE se da a nivel de los plexos coroides. Las células de los plexos coroides y los capilares cerebrales poseen receptores específicos para la adhesión de las bacterias, permitiendo así el paso de las mismas hacia al interior del SNC. La adhesión de ciertas bacterias al epitelio o endotelio puede estar mediada por fimbrias u otros componentes de la superficie celular de los patógenos. Existe clara evidencia de la participación en el proceso inflamatorio meníngeo de sustancias proteicas que tienen como función el permitir la acumulación de leucocitos en el tejido dañado. Estas son llamadas moléculas de adhesión, como la de tipo inmunoglobulina o selectina. La elevación en sangre de estas sustancias se asocia a marcada pleocitosis y a un aumento en la concentración de sustancias proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y otras ⁽⁴⁹⁾.

El daño directo a las neuronas se produce por las sustancias tóxicas liberadas por los leucocitos activados, las citocinas inflamatorias y los mismos aminoácidos excitatorios producto del metabolismo neuronal alterado. Los neutrófilos se ligan a receptores específicos de la superficie endotelial, provocando la liberación de citocinas, principalmente FNT α e IL-1.

La interacción ligando-receptor, provoca un aumento del tamaño de los puentes intercelulares endoteliales, permitiendo el paso de leucocitos, albúmina y otras sustancias de alto peso molecular al espacio subaracnoideo (ruptura de la BHE). Posteriormente la liberación de radicales libres de oxígeno, factor activador de plaquetas (FAP) y óxido nítrico promueven la propagación del daño endotelial (edema vasogénico), vasculitis y trombosis.

La isquemia y el efecto de las toxinas provocan un aumento del contenido del agua intracelular (edema citotóxico), contribuyendo al aumento de la presión intracraneana e induciendo el metabolismo anaerobio, lo cual trae consigo la elevación del lactato en el LCR y disminución de la glucosa.

La presencia de células en el LCR así como de sustancias de alto peso molecular, ocasiona obstrucción del flujo normal y disminución de la tasa de absorción de LCR por las vellosidades aracnoideas, generando con esto aumento de LCR y de la presión del mismo dentro del sistema ventricular, lo que a su vez repercute en una disminución en la capacidad del paso del líquido intersticial parenquimatoso hacia los ventrículos, conocido como "migración ependimaria" en imagen tomográfica ⁽⁵⁰⁾.

Una vez que la bacteria ingresa al espacio subaracnoideo, los mecanismos de defensa del huésped, son insuficientes, debido a que las concentraciones de complemento son mínimas en SNC ⁽⁵¹⁾. Esta deficiencia de complemento en las meninges inflamadas, es muy importante en la enfermedad, pues su presencia así como la de anticuerpos, es necesaria para optimizar la opsonización y la fagocitosis de las bacterias encapsuladas.

Las concentraciones de inmunoglobulinas en el LCR son muy bajas, existiendo una relación sangre/LCR de 800/1. Sin embargo es probable que exista cierto grado de síntesis de inmunoglobulinas en determinados procesos infecciosos meníngeos.

Uno de los indicadores de meningitis bacteriana es la pleocitosis neutrofilica. No es bien conocido el mecanismo por medio del cual los leucocitos llegan al LCR. Al parecer la participación de la fracción del complemento C5a es un factor decisivo ⁽⁵²⁾.

INFLAMACION DEL ESPACIO SUBARACNOIDEO.

Existen investigaciones en las que se evidencia que el proceso inflamatorio de las meninges se lleva a cabo por la liberación de componentes de la membrana celular de la bacteria, principalmente del *neumococo* (peptidoglicano, ácido teicoico, ribito-fosfato), por lo tanto con el uso de antibióticos bactericidas pueden contribuir a un aumento del proceso inflamatorio del espacio subaracnoideo al permitir la salida de dichas sustancias al ser destruidas las bacterias ⁽⁴³⁾.

La barrera hematoencefálica (BHE) constituye una característica especial de los vasos sanguíneos cerebrales, principalmente a nivel de la membrana aracnoidea, epitelio de los plexos coroides y células endoteliales de la microvasculatura cerebral, por este medio se controla la entrada de sustancias diversas que ingresan al organismo y no es posible su paso al SNC. Esta barrera separa al SNC del compartimiento intravascular y sólo permite el paso de ciertas sustancias por medio de transporte activo y difusión facilitada, manteniendo así la homeostasis del SNC. La ruptura de esta barrera esta condicionada muy probablemente por la interacción de leucocitos, mediadores inflamatorios del huésped y componentes de la cápsula ⁽⁴³⁾.

La secreción de hormona antidiurética (SSIHAD), se debe a cerebritis y contribuye a la génesis del edema citotóxico cerebral, debido a que produce hipotonicidad del líquido intersticial cerebral con un incremento de la permeabilidad cerebral al agua. La membrana celular neuronal se ve afectada principalmente por metabolitos del ácido araquidónico, lo que promueve aumento en el contenido de agua intracelular, liberación de potasio y aumento en la producción de lactato. Esta situación aumenta el grado de hipertensión intracraneana ⁽⁵³⁾.

Durante la meningitis, la secreción de hormona antidiurética está casi persistentemente incrementada. Esto genera retención de líquido corporal, hiponatremia y expansión del líquido del espacio extracelular. Esta condición clínica de exceso de agua intravascular e hiponatremia dilucional, puede poner en peligro la vida del paciente y dificulta el manejo de los líquidos parenterales ⁽⁵⁴⁾.

Por otro lado, si los detritus celulares o el número aumentado de células en el LCR provocan obstrucción parcial o total al flujo del mismo, se genera así hidrocefalia y aumento de la presión transmural (entre la pared de los ventrículos y el parénquima cerebral), condicionando edema de tipo intersticial. El aumento de la presión intracraneana (PIC) lo cual requiere de manejo intensivo y derivación externa para disminuir el aumento de la presión, de lo contrario, puede haber complicaciones graves, tales como síndromes de herniación cerebral.

El aumento de la PIC, así como los fenómenos inflamatorios involucrados en la meningitis bacteriana, generan disminución del calibre de los vasos del espacio subaracnoideo por vasculitis y fenómenos trombóticos asociados, lo cual constituye un riesgo importante de isquemia e infartos cerebrales. Por otro lado, cambios complejos que tienen que ver con el flujo sanguíneo cerebral (FSC), parecen condicionar una irrigación sanguínea disminuida en los pacientes con meningitis grave lo cual provoca cierto grado de lesión neuronal irreversible ⁽⁴³⁾.

En diferentes modelos experimentales, en animales se ha demostrado la utilidad de diversas sustancias para bloquear la cascada inflamatoria a diversos niveles. Tal es el caso de los anticuerpos monoclonales anti-endotoxinas, antiFNT, inhibidores naturales de endotoxina; pentoxifilina y antiinflamatorios esteroideos, los cuales aparentemente previenen y atenúan los efectos de las citocinas sobre las neuronas, competidores por receptores de citocinas; inhibidores de la ciclooxigenasa; antagonistas del FAP, y la mono-metil L-arginina que es un inhibidor del óxido nítrico, entre otras más, sin embargo es necesario realizar más

estudios en humanos para validar su utilidad y seguridad en el tratamiento de meningitis u otras enfermedades infecciosas sistémicas ^(56,57).

Los traumatismos craneoencefálicos pueden preceder a la meningitis bacteriana; se han observado meningitis debidas a *Streptococcus pneumoniae* y *H influenzae*, que pueden ser recidivantes, después de fracturas a través de los senos paranasales. También puede observarse invasión del SNC en individuos con trayectos fistulosos dermoides o mielomeningoceles cuando existe una comunicación directa entre piel y meninges. En esta situación, la infección se produce de manera más común por microorganismos presentes en la piel.

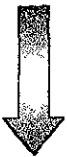
También puede producirse meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos, en especial los que se orientan a derivación del líquido cefalorraquídeo en niños que padecen hidrocefalia, o pueden seguir a una osteomielitis craneal o de la columna vertebral.

FISIOPATOLOGÍA DE LA MENINGITIS BACTERIANA

PRODUCTOS BACTERIANOS
(Ej. Endotoxinas, Acido teicoico, peptidoglicanos



MEDIADORES
FNT, IL -1, Metabolitos del Ac. Araquidónico
Factor activador de las plaquetas, interferon y otras interleucinas



ACTIVACIÓN DE
LEUCOCITOS



LESIÓN ENDOTELIAL



CASCADA DE LA
COAGULACIÓN



EDEMA INTERSTICIAL
Y CITOTÓXICO



↑ PERMEABILIDAD DE LA
BARRERA HEMATO -ENCEFÁLICA



TROMBOSIS



EDEMA VASOGENICO

↑ PIC



↓ FSC

LESION NEURONAL



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es variable dependiendo de la edad del paciente, la agresividad del agente infeccioso y las condiciones de inmunidad del huésped tales como estado de inmunidad, tamaño del inoculo, germen causal, tratamientos previos, entre otras.

La inflamación de las meninges por lo general se asocia a náuseas, vómito, irritabilidad, anorexia, cefalea, confusión, dolor de espalda y rigidez de nuca. En muchos casos se observa signos de Kernig y Brudzinski positivos. Todos estos datos sugieren irritación de los nervios sensitivos inflamados que a su vez produce contractura refleja de ciertos músculos en un intento por disminuir el dolor. Esto también puede ser el resultado de la hipertensión intracraneana con distorsión de las raíces nerviosas. Estos signos pueden acompañarse de hiperestusias y fotofobia. Los signos de inflamación meningea pueden ser mínimos en el recién nacido y el lactante, pero puede verse irritabilidad, rechazo al alimento. La rigidez de nuca y los signos de Kernig y Brudzinsky pueden presentarse de manera tardía en el lactante. El signo de Kernig aparece cuando la pierna se flexiona a 90° sobre la cadera y no puede extenderse más allá de 135°. El signo de Brudzinky se observa cuando los muslos y piernas se flexionan por reflejos involuntarios al flexionar el cuello. La rigidez de nuca tal vez no se produzca en pacientes comatosos o cuando los signos de alteración neurológica son muy profundos.

Puede ser de rápida evolución, en horas, como ocurre en el caso de la *Neisseria meningitidis* caracterizada por choque, púrpura, coagulación intravascular diseminada con disminución del nivel de conciencia y alta mortalidad, o de evolución aguda en uno a dos días con manifestaciones de menos intensas e inespecíficas como fiebre, vomito, decaimiento, rechazo al alimento, llanto continuo, cefalea y crisis convulsivas tempranas que en conjunto hacen sospechar el diagnóstico de otros agentes como el *H. influenzae b* y el *neumococo* ⁽³⁾.

Los datos que sugieren hipertensión endocraneana son: cefalea, vómito, abombamiento de las fontanelas o ensanchamiento de las suturas parálisis de los nervios motor ocular común o motor ocular externo, una combinación de bradicardia con apnea o hiperventilación, postura de decorticación, o descerebración, estupor, estado comatoso, o signos de herniación.

Como ya se comentó previamente los signos y síntomas están relacionados con hallazgos inespecíficos asociados con bacteremia o una infección sistémica y con manifestaciones específicas de irritación meníngea con inflamación del SNC. Los primeros consisten en fiebre (90 a 95 % de los casos), anorexia, mala alimentación, infección de las vías respiratorias superiores, mialgias, artralgias, taquicardia, hipotensión, y diversos signos cutáneos como: petequias (10%) púrpura o exantema macular entematoso.

El 14 % de los niños presentan signos neurológicos focales. El 34 % de las meningitis por neumococo tienen deficiencias focales. El 20 % presentan convulsiones focales o generalizadas por cerebritis, infarto o trastorno de los electrolitos ⁽³⁾. Las convulsiones que se producen en los 4 primeros días de enfermedad no suelen tener significación pronóstica. Aproximadamente 20 a 30% de los pacientes han presentado crisis convulsivas antes de su ingreso al hospital y no necesariamente indican mal pronóstico ⁽⁵⁷⁾. Las convulsiones después del cuarto día son difíciles de tratar y se asocian a pronóstico sombrío. Las convulsiones en un lactante febril menor de 6 meses sugieren meningitis más que una simple convulsión febril.

DIAGNOSTICO

Se confirma mediante análisis del LCR que revela microorganismos, tinción de gram (que es positiva en el 70 a 90 %) ⁽²⁾ y cultivos. Si el gram es negativo, la tinción de naranja de Acridina que tiene el DNA y que se detecta en el microscopio fluorescente, puede percibir la morfología de la bacteria. Pleocitosis a expensas de neutrófilos, aumento de las proteínas y disminución de la glucosa.

HALLAZGOS DEL LCR NORMAL Y PATOLOGICO MENINGITIS BACTERIANA ⁽³⁾

COMPONENTE	NIÑOS NORMALES	R.N NORMAL	MENINGITIS BACTERIANA	MENINGITIS VIRAL	MENINGITIS HERPES
LEUCOCITOS (mcl)	0-6	0-30	>1,000	100-500	10-1,000
NEUTROFILOS (%)	0	2-3	>50	<40	<50
GLUCOSA (mg/dL)	40-80	32-121	<30	>30	>30
PROTEINAS (Mg/Dl)	20-30	19-149	>100	50-100	>75
ERITROCITOS (mcl)	0-2	0-2	0-10	0-2	10-500

La punción lumbar debe ser realizada si se sospecha el diagnóstico de meningitis, sin embargo esta deberá ser realizada hasta que el paciente este estable con adecuada oxigenación y volemia (ABC), se deberá asegurar que no haya datos de lateralización o papiledema o hallazgos que predispongan herniación cerebral. ^(57,58,59,60) Si se tiene la duda se requerirá de realizar estudios de gabinete, Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo ⁽⁶¹⁾. Hay reportes que indican que la punción lumbar mal indicada puede ser responsable hasta de un 30% de muertes en estados agudos de meningitis (debido a herniación cerebral) ^(62,63)

Todos los niños con signos meníngeos tienen "aparición tóxica", los niños mayores de 6 a 12 meses de edad, que presentan fiebre inexplicable, irritabilidad, letargia o crisis convulsivas, son candidatos a punción lumbar una vez que se haya asegurado la vía aérea, establecido el estado circulatorio y se hayan excluido lesiones ocupativas en SNC ^(1,13,80).

Los riesgos de punción lumbar incluyen dolor local, introducción de flora de la piel y parestesias. El riesgo de complicaciones significativas durante la punción lumbar se han estimado alrededor de 0.19% a 0.43% con una incidencia de complicaciones menores desde 0.2% hasta 35.5% ⁽⁶⁴⁾.

Una vez que se decide la realización de la punción lumbar es necesario medir la presión y determinar en LCR determinar leucocitos con diferencial, glucosa, proteínas, tinción de gram para buscar presencia de bacterias, además de enviar cultivos en medios habituales y anaerobios; además se enviarán determinación de antígenos capsulares entre otros

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS:

LCR

Presión de salida

Glucosa

Proteínas

Cultivos y sensibilidad

Tinción de Gram

Aglutinación por partículas de latex

Tinciones especiales (criptococos)

OTROS

Cultivos de lesiones cutáneas o petequias

Glucosa y electrolitos séricos

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Proteína C reactiva (LCR y sangre)

Estudios de coagulación

Osmolaridad sérica y urinaria

Urianálisis

Bun

Determinación de pruebas de coagulación

Hemograma completo

Prueba de tuberculina

Gasometría

Aglutinación de partículas de látex en suero y orina por inmunoelectroforesis

Rx de Tórax

Contraindicaciones de punción lumbar : (2,3)

- Pacientes en estado crítico por la misma enfermedad.
- Signos de hipertensión endocraneana (coma, convulsiones de difícil control, anormalidades pupilares, focalización).
- Trastornos de la coagulación secundarios a coagulación intravascular diseminada o trombocitopenia.
- Inestabilidad hemodinámica (choque).
- Insuficiencia respiratoria o infecciones en el área de la punción.

¿Cuándo se repite una punción lumbar? (3)

- Cuando teniendo un cuadro clínico compatible con firme sospecha, el estudio del LCR en su citoquímico y el gram no es confirmatorio de la sospecha. En tal caso la punción repetida en 6 a 8 horas sin iniciar tratamiento puede demostrar el cambio del patrón del citoquímico o la positividad del gram.

- También en el caso del cultivo o gram positivo, con respuesta clínica no satisfactoria, se puede repetir LCR para determinar negativización del gram, como una confirmación in vivo de la utilidad del tratamiento. Todos los recién nacidos
- Meningitis causada por cepas resistentes de *S pneumoniae*
- Meningitis causada por bacilos entéricos gramnegativos.
- Falta de mejoría clínica a las 24 a 36 horas de comenzado el tratamiento.
- Fiebre prolongada o reaparición de fiebre.
- Meningitis recurrente.
- Huésped inmunocomprometido (meningitis por *Cándida*)

Pruebas diagnósticas rápidas:

La contrainmunolectroforesis (CIE), aglutinación de partículas de látex y enzimoimmunoanálisis y la reacción de la cadena de polimerasa, sirven para establecer el diagnóstico etiológico con rapidez pero no son esenciales.

La CIE puede identificar antígenos de *H influenzae tipo b*, *neumococo*, y *N meningitidis* de tipos AC Y W 135 en el LCR. La aglutinación de partículas de látex es más sensible que la CIE y se puede emplear para detectar antígenos del *Streptococo del grupo b*, *H influenzae*, *neumococo* y *meningococo*. También pueden detectarse antígenos en suero y orina.

La inmunización reciente con vacuna polisacárido contra *H. influenzae tipo b* puede producir falsos positivos en la prueba de antígenos en el suero y la orina, pero no en el LCR ⁽²⁾.

Se deben realizar hemocultivos, los cuales pueden revelar la bacteria responsable en el 80 % de los casos de meningitis por *neumococo* y 90 % de los casos de meningitis por *H. influenzae* y *meningococo* ⁽²⁾ Tomarlos en las primeras 48 horas o menos de evolución de la enfermedad.

Se pueden hacer cultivos y tinción de las lesiones petequiales o de la capa leucocitaria periférica y la determinación de los niveles de factor de necrosis tumoral y PCR en LCR

La tomografía generalmente no se ordena de rutina, pero puede ser solicitada en casos de signos de hipertensión endocraneana, deficiencias neurológicas focales, fiebre prolongada durante el tratamiento. Aumento del perímetro cefálico y una posible lesión supurada parameningea o parenquimatosa ⁽²⁾.

RECOMENDACIONES PARA EFECTUAR TAC O RESONANCIA MAGNETICA DE CRANEO A LACTANTES Y NIÑOS CON MENINGITIS ⁽³⁾.

1. Recién nacido (salvo si la enfermedad es causada por Listeria).
2. Compromiso prolongado del sensorio.
3. Convulsiones 72 horas después de comenzado el tratamiento.
4. Irritabilidad excesiva persistente
5. Signos neurológicos focalizados.
6. Parametros del líquido cefalorraquideo persistentemente anormales.
7. Recaida o recurrencia.

CRITERIOS DE INGRESO UTIP ⁽⁷⁰⁾.

La gran mayoría de niños son evaluados en el área de Urgencias, en donde por lo general se diagnostican y se instaura tempranamente el tratamiento. Esos niños generalmente están somnolientos, letárgicos o irritables. Existen casos en los que el niño llega comatoso, con respuesta motora anormal, anormalidades pupilares ante estímulo luminoso, alteración en los pares craneales y otros signos potenciales que indican hipertensión endocraneana, tales como bradicardia e hipertensión. O bien puede existir evidencia de pobre perfusión tisular, con franco estado de choque; manifestaciones cutáneas de coagulación intravascular diseminada tales como petequias o púrpura, así mismo pueden presentar anormalidades en el patrón respiratorio que requieren de monitoreo continuo. Los datos de laboratorio que tienen significado clínico son acidosis metabólica, hipoxemia, hipercarbia, neutropenia, hiponatremia significativa, anemia, disfunción renal y hepática. Estos pacientes con datos como los ya mencionados deben ser considerados críticamente enfermos y requieren de ingreso a la Unidad de terapia intensiva.

INDICACIONES DE INGRESO A LA UTIP ⁽⁷⁰⁾.

CLINICA.

- Evolución rápida
- Alteración neurológica severa (Glasgow menor de 7)
- Respuesta motora anormal ante estímulos, con postura anormal o sin respuesta
- Anisocoria con alteraciones ante estímulo luminoso
- Movimientos extraoculares anormales
- Estado epiléptico
- Signos que sugieren hipertensión endocraneana: Hipertension, bradicardia, alteraciones del patrón respiratorio
- Estado de choque. datos de pobre perfusión tisular, hipotensión, taquicardia
- Alteraciones hematológicas: petequias o púrpura

LABORATORIAL.

- Acidosis metabólica o respiratoria
- Hipoxemia
- Anemia
- Trombocitopenia
- Elevación significativa de: creatinina, nitrógeno uréico, enzimas hepáticas, amonio, ácido láctico
- Hiponatremia
- Neutropenia
- Evidencia de edema agudo pulmonar en la radiografía de tórax

TRATAMIENTO

La selección de los agentes antimicrobianos tradicionalmente se han basado en los agentes bacterianos típicos encontrados, dependiendo de la edad del paciente. Por muchos años, la penicilina fue la droga de elección para el tratamiento de meningitis bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *S.agalactiae*.

El cloramfenicol fue combinado con la penicilina y más tarde con ampicilina con la finalidad de cubrir la posibilidad de producción de beta-lactamasas producidas por el Hib. La ampicilina sola o combinada con aminoglucósidos también ha sido utilizada en neonatos o adultos con meningitis causada por *Listeria monocitógenes*. Los aminoglucósidos se han utilizado tradicionalmente como terapia de neuroinfección atribuida a bacilos gram negativos.

Una serie de eventos ocurridos en los últimos 10 a 15 años han tenido la necesidad de modificar la terapia antibiótica empírica para meningitis bacteriana. Estos eventos incluyen entre otros, introducción de potentes antimicrobianos, reducción dramática de los rangos de incidencia de meningitis por *Hib* e incremento de la prevalencia de enfermedad causada por organismos resistentes (Ej. Meningitis por *pneumococo penicilino-resistente*, enfermedades invasivas neonatales causadas por bacilos gram negativos multirresistentes). En suma la cefotaxima y ceftriaxona, una variedad de potentes antimicrobianos de amplio espectro han sido recientemente evaluados en grandes estudios controlados (Ej. ceftazidime, cefepime, meropenem), en pequeños estudios (Ej. aztreonam, ampicilina-sulbactam, imipenem, trovafloxacina) o en casos reportados (Ej. ciprofloxacina, cefpirome). El rol de los últimos agentes para tratamiento de meningitis no han sido claramente definidos (65)

Actividad de los antibióticos en líquido cefalorraquídeo (LCR).

La meningitis bacteriana es una infección que ocurre en un espacio desprotegido por pérdida de las defensas (ej. anticuerpos específicos y complemento) necesario para una fagocitosis eficiente. Cuando hay una intensa y rápida multiplicación bacteriana se requiere de una actividad bactericida óptima por el antimicrobiano seleccionado para el tratamiento en el LCR. Evidencias clínicas y experimentales soportan que los efectos bactericidas son necesarios para la esterilización del LCR.

La actividad de agentes antimicrobianos para el tratamiento de meningitis depende de la concentración efectiva en el LCR y una concentración mínima bactericida requeridos para cada patógeno meníngeo. El conocimiento de las propiedades farmacológicas de los antibióticos son también importantes para maximizar y potenciar su efectividad

SELECCIÓN EMPIRICA DE LOS ANTIBIOTICOS.

Cuando la punción lumbar se retrasa pero hay signos meníngeos presentes, o cuando el LCR es anormal aún con tinción de Gram no diagnóstica, se debe iniciar tratamiento empírico basado en los patógenos más comunes encontrados de acuerdo a la edad del paciente y sus condiciones clínicas. En la mayoría de los pacientes Saez-Llorens -McCracken Jr., recomiendan iniciar terapia empírica con cefotaxima o Ceftriaxona suplementados con ampicilina en neonatos, niños menores de 3 meses y adultos mayores de 50 años en quienes *S. agalactiae*, enterococci, y *L. Monocitogenes* son más prevalentes. Se agrega vancomicina a este régimen en áreas donde han sido documentados casos de infecciones por neumococo penicilinoresistente. Hay situaciones especiales que requieren modificar el tratamiento antimicrobiano inicial. Estos incluyen pacientes inmunocomprometidos, por ampicilina (por posible infección por *Listeria*) y ceftazidima o meropenem con o sin aminoglucósido (ante la posibilidad de bacilos gram negativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*), en pacientes que tienen

válvulas de derivación ventriculoperitoneal o que son sujetos a procedimientos neuroquirúrgicos, en ellos se prefiere una combinación antiestaphylococo (oxacilina/nafcilina o vancomicina) con una cefalosporina de tercera generación

(65).

Grupo de pacientes	Patógenos	Antibióticos empíricos
Neonato	S agalactiae, E coli, K pneumoniae, enterococo, L. Monocytogenes	
Adquisición vertical	S. aureus o epidermidis meticilino sensible o resistente, bacilos entéricos gram negativos, p Aeruginosa	Ampicilina+cefotaxima
Infección nosocomial	N meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae	Nafcilina/Oxacilina o Vancomicina+Ceftazidima
Edad 1-3 meses	Igual que adquisición vertical + N. Meningitidis, H influenzae, S. pneumoniae	Ampicilina+cefotaxima o Ceftriaxona
Edad 3 m-5 a	N. meningitidis, H. influenzae S. pneumoniae	Cefotaxima o Ceftriaxona
Edad 5 -50 a	N. meningitidis, S. pneumoniae	Cefotaxima o Ceftriaxona
Deterioro en inmunidad celular	L. monocytogenes, bacilos entéricos gram negativos	Ampicilina + Ceftazidime con o sin aminoglucósido
Intervenciones neuroquirúrgicas	Staphilococo gacilos grma negativos	Nafcilina o Vancomicina + ceftazidima con o sin aminoglucósido
Alta incidencia de S pneumoniae penicilino-resistente	Neumococo multirresistente	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina

TRATAMIENTO RECOMENDADO DE ACUERDO A GRUPOS ETARIOS.

RECIÉN NACIDOS:

En el recién nacido un se recomienda ampicilina más una cefalosporina de tercera generación (cefotaxime o Ceftriaxona) o ampicilina más aminoglucósido como la gentamicina, amikacina o tobramicina , los cuales cubren gérmenes habituales a esta edad tales como estreptococo del grupo B, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. Este esquema se modificará de acuerdo a la sensibilidad de los gérmenes en cada hospital Cuando se tiene la evidencia de que es *Pseudomonas aeruginosa* el antibiótico de elección debe ser Ceftazidima sola o en combinación con un aminoglucósido, si se sospecha la participación de *Staphilococo aureus* o *Staphilococo coagulasa negativo*, como en los pacientes pretérmino internados en la unidad de cuidados intensivos donde se sospeche presencia de gérmenes meticilino-resistentes se debe utiliza Vancomicina y un aminoglucósido hasta tener resultados de cultivos. Si el germen aislado es sólo es *Streptococo* o *Listeria*, el tratamiento debe durar de 14 a 21 días y si se documenta germen gramnegativo, el tratamiento intravenoso debe durar 21 días

LACTANTE DE UNO A TRES MESES.

Esta etapa es conocida como "período gris", dado que la meningitis es causada con igual frecuencia por gérmenes típicos del período neonatal. El tratamiento de elección es cefotaxima-ampicilina, sin embargo en algunas instituciones se utiliza ampicilina-cloramfenicol con adecuados resultados.

NIÑOS MAYORES DE TRES MESES.

El esquema de ampicilina más cloramfenicol tiene buena cobertura contra gérmenes frecuentes a esta edad (*H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*). Una alternativa mucho mejor es el uso de monoterapia con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) y de hecho, existen expertos que así lo prefieren ⁽⁶⁷⁾

La duración del tratamiento depende del agente etiológico, la respuesta clínica, y la aparición de complicaciones. Por lo general las meningitis por *H influenzae* y neumococo mejoran en 7 a 10 días. Las causadas por Streptococo del grupo b o *Listeria monocytogenes* requieren 14 a 21 días. Las causadas por báculos entéricos gram negativos con 21 días. Por meningococo se trata con 7 días. Se prolongara el tratamiento en caso de complicaciones ⁽³⁾

Si se tiene la sospecha de meningitis por Herpes el tratamiento adecuado es 1500 mgr / metro cuadrado/ día de Aciclovir endovenoso dividido en tres dosis ⁽³⁾. Se debe mantener al paciente en la mayor homeostasis posible. soporte hidroelectrolítico, oxigenación, soporte nutricional.

USO DE CORTICOESTEROIDES.

Las propiedades de los corticoesteroides son bien conocidas. Los corticoesteroides juegan un rol muy importante en la cascada inflamatoria, su efecto en parte se debe a la inhibición del metabolismo de los inhibidores de la membrana fosfolipídica por fosfolipasa A2; la depresión de la síntesis fosfolipídica que también incluye interferencia en el metabolismo del ácido araquidónico y factor activador de plaquetas. Inhiben la síntesis de IL-1, FNT e IL-6 a nivel de RNAm. La dexametasona es también un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa. Teóricamente los esteroide podrían bloquear la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, FAP, óxido nítrico, IL-6, IL-1 y FNT en SNC. Así mismo han demostrado que son eficaces para la reducción del edema cerebral vasogénico como el causado por neoplasias en SNC ⁽⁶⁸⁾.

Esta bien descrito que la dexametasona reduce el contenido acuoso cerebral, la presión del LCR, la pleocitosis, la concentración de ácido láctico, la actividad del factor de necrosis tumoral, y otros índices de inflamación meníngea. Es eficaz para lactantes con meningitis por *H influenzae*, para prevenir la hipoacusia y otras secuelas neurológicas ⁽⁶⁷⁾. Se debe administrar dexametasona por vía IV antes o simultáneamente con los antibióticos a razón de 0.15 mg por kg, cada 6 horas por

4 días ⁽⁴⁾. Otros autores recomiendan 0.6 mgr / kg / día divididos en 4 dosis, durante 4 días ⁽⁶⁹⁾

COMPLICACIONES

A pesar de un tratamiento antimicrobiano apropiado y un diagnóstico temprano se producen casos de muerte y complicaciones en el transcurso de la meningitis.

El Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIHAD) se presenta como complicación de la meningitis y consiste en una producción excesiva de la misma por inflamación de la hipófisis, ⁽⁷¹⁾ sin equilibrio e la osmolalidad plasmática, este síndrome puede ocurrir en 4 a 60% de los casos ⁽⁷²⁾. Su diagnóstico se fundamenta en los siguientes criterios: hiponatremia (menor de 130 mEq/dL), osmolaridad urinaria mayor que la plasmática, función renal, adrenal, tiroidea e hipofisiaria normales, natriuresis aumentada (mayor de 40 meq/L) y ausencia de deshidratación o edema; se corrige gradualmente con restricción hídrica y logrando balances hídricos negativos ⁽⁷¹⁾.

En varias series realizadas se ha establecido que la presencia de hiponatremia en pacientes con cifras de sodio sérico menor de 135 mEq/L (mmol/l), se evidenció mayor compromiso neurológico en los pacientes que desarrollaron SIHAD, ya que todos presentaron crisis convulsivas y dos tuvieron índice de Glasgow menor de 7 ^(74,75). Por otra parte, el contenido intracraneal (sangre, LCR y sangre) se encuentra en un compartimiento rígido. Si el incremento de volumen de alguno de ellos excede los límites de compensación, ocurre hipertensión endocraneana definida como una presión mayor de 15 a 20 mmHg, que genera disminución de la presión de perfusión cerebral y muerte ⁽⁷¹⁾. Se sospecha esta complicación al evidenciar una alteración del estado de conciencia, pupilas dilatadas poco o no reactivas, anormalidad de la motilidad ocular, bradicardia e hipertensión endocraneana (reflejo de Cushing).

En general el derrame subdural no requiere de tratamiento ni se asocia con secuelas permanentes ⁽⁷⁶⁾, se presenta en un 15-45% de los niños con meningitis bacteriana ⁽⁷⁷⁾, su alta incidencia hace pensar que pueda formar parte del cuadro primario ⁽⁷⁶⁾, en la mayoría de los casos involucre espontáneamente y no requiere de manejo. La paracentesis de rutina está contraindicada y sólo se efectúa cuando causa hipertensión endocraneana, convulsiones secundarias o signos de focalización. ⁽⁷³⁾.

El empiema subdural ocurre sólo en el 2% de los casos de los lactantes y es causado por gérmenes gramnegativos y se caracteriza por fiebre, deterioro neurológico progresivo, vómitos y convulsiones focales o generalizadas ⁽⁷⁸⁾.

PRONOSTICO Y SECUELAS

Los factores que contribuyen a la mortalidad y a las secuelas neurológicas, no están completamente definidos. El pronóstico individual de niños con meningitis bacteriana depende de varios factores como la edad, duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano, germen aislado, cantidad de inóculo bacteriano, producción de mediadores inflamatorios, intensidad de la respuesta del huésped y tiempo requerido para esterilizar el cultivo de LCR.

La incidencia de secuelas de esta enfermedad varía de 30 a 50% a pesar de un tratamiento adecuado, los cuales incluyen trastornos de conducta, hipoacusia y disminución de la agudeza visual, alteraciones del lenguaje, retardo mental, deficiencias motoras, convulsiones, bajo coeficiente intelectual, hidrocefalia, ataxia y diabetes insípida ⁽⁷⁹⁾.

La secuela más frecuente de meningitis es la sordera neurosensorial ^(78,80), su incidencia varía de 3 a 40%. En un estudio de cohorte, ocurrió en 31% de los

infectados por neumococo, en 6% por Hib y en un 10% en infectados por N. Meningitidis ^(76,80)

PREVENCIÓN

La inmunización específica es el modo más eficaz para prevenir la meningitis bacteriana en niños ⁽⁷¹⁾.

La profilaxis es posible con quimioprofilaxis antibiótica del caso testigo o de las personas que están en estrecho contacto y vacunación de los pacientes susceptibles con vacunas específicas.

Prevención en H influenzae tipo B:

Antes de abandonar el hospital, el paciente debe recibir Rifampicina 20 mg por kg. dosis diariamente durante 4 días. No pasar de 600 mg. Para evitar la introducción o reintroducción del microorganismo en su casa o guardería.

Esta profilaxis se debe dar a todos los contactos doméstico incluidos los adultos, si hay familiares cercanos menores de 4 años, con independencia del estado de inmunización de los contactos.

La vacuna de polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae tipo b* unida de forma covalente a los toxoides de difteria, tétanos, tosferina o a la proteína de la membrana externa de la *Neisseria meningitidis* se debe administrar a todos los niños de 2, 4, 6 y 15 meses de edad.

Los niños que han padecido una infección grave por este patógeno antes de los 15 meses de edad deben recibir la vacuna en el momento apropiado, ya que puede NO haber producido anticuerpos protectores después de la infección aguda a esta edad tan temprana.

ACTIB - HIBTITER- PENTACTIB-PROHIBIT son marcas que se consiguen fácilmente ⁽²⁾

Prevención Meningococo

Hacer quimioprofilaxis a todas las personas que han estado en contacto con enfermos con meningitis por meningococo, independiente de edad y estado de vacunación. Dar rifampicina 10 mg kg. dosis cada 12 horas por 2 días. Dosis máxima 600 mg. La ceftriaxona y la ciprofloxacina son terapias alternativas.

Hay vacunas monovalentes, bivalentes, trivalentes y tetravalentes. Ultimamente ha tenido éxito la vacuna cubana meningo b, c, para meningococo del grupo b que a su vez es el que más afecta nuestro país. ⁽²⁾.

Prevención Neumococo:

No necesita quimioprofilaxis o vacunación para individuos normales que estén en contacto con enfermos con meningitis por neumococo. Los de alto riesgo deben recibir la vacuna disponible (neumo 23) polivalente

JUSTIFICACION

La mortalidad asociada a MB, especialmente en países en vías de desarrollo, continua siendo elevada a pesar del advenimiento de vacunas efectivas para prevenir la etiología invasiva por H. influenzae tipo b, dicha vacuna se comienza a aplicar a partir de los dos meses de edad, esto a modificado los patrones epidemiológicos y microbiológicos d la enfermedad. En Octubre de 1990 la FOOD DRUG Administration (FDA) aprobó una vacuna inmunogénica de pilicecaridos conjugados con lactantes a partir de los dos meses de edad. La eficacia de esta vacuna conjugada ha sido evaluada en países donde su utilización se ha vuelto rutinaria como en Finlandia y Estados Unidos, se espera que en México en los próximos años se logre un descenso de la incidencia de H. influenzae posterior al empleo de la vacuna en la población susceptible. En la actualidad se están realizando esfuerzos para la elaboración de una vacuna conjugada contra S. pneumoniae con los serotipos prevalentes de cada área geográfica, esperando con ello un mayor impacto en el control de estas infecciones cuya letalidad y secuelas neurológicas continúan representando un importante problema de salud pública. Por todo lo anterior y dado que en nuestro medio se desconocen cuáles son los factores de riesgo, que favorecen la mortalidad en la población infantil que ingresa con diagnóstico de meningitis grave al Hospital Infantil de México consideramos de suma importancia y plenamente justificado el presente estudio.

PROBLEMA

¿Cuál de los factores de riesgo identificados en los pacientes pediátricos puede determinar con mayor exactitud el riesgo de muerte en pacientes con meningitis bacteriana aguda?

¿Cuál es la mortalidad por meningitis bacteriana en pacientes internados en el Hospital Infantil de México?

HIPOTESIS

De los factores de riesgo descritos en los pacientes pediátricos la presencia de choque séptico es el que con mayor exactitud puede identificar el riesgo de muerte en pacientes con meningitis bacteriana aguda?

La mortalidad por meningitis bacteriana aguda es similar a la reportada en otras series con factores de riesgo en meningitis.

OBJETIVOS

Determinar cuales son los factores pronósticos asociados a mortalidad en niños con meningitis bacteriana en el Hospital Infantil de México

Determinar la mortalidad por meningitis en pacientes internados en el Hospital Infantil de México

MATERIAL Y METODOS.

1. **Diseño del estudio:** casos y controles retrolectivo
2. **Universo.-** Se estudiaron a los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" de la Secretaría de Salud, hospital de tercer nivel de atención médica que recibe pacientes de toda la república mexicana y en ocasiones de América Latina. La muestra del estudio se obtuvo colectando a todos los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana, con expediente clínico completo que egresaron durante el periodo del estudio de enero de 1994 hasta Diciembre de 1998. Se identificaron todos los pacientes que acudieron al Hospital Infantil de México con diagnóstico de meningitis bacteriana, diagnosticados clínica y/o laboratorialmente, de Enero de 1994 a Diciembre de 1998.
 - La muerte definió a los casos y la sobrevivencia a los controles. Se tomaron dos controles para cada caso tratando de incrementar el poder del estudio.
3. **Criterios de inclusión.-** El estudio incluyó 60 pacientes con el diagnóstico de meningitis bacteriana diagnosticados clínica y laboratorialmente con estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) ingresados de Enero de 1994 a Diciembre de 1998.
4. **Criterios de exclusión.-** en ambos grupos, expedientes clínicos incompletos.
5. **Variables-** En ambos grupos se colectaron los factores como edad, sexo, Glasgow, presencia de CID, alteraciones respiratorias (gasometrías pO₂ y pCO₂), apneas, pH (acidosis metabólica), BH (neutrófilos, plaquetas, Hb), sodio sérico, germen aislado, alteraciones de la presión arterial y evaluación de disfunción multiorgánica con la escala de Marsall.

Definición de variables

Dependiente

- Desenlace Cualitativa binominal definida por la muerte del paciente en sí y no

Independientes

- Meningitis. Inflamación de las meninges caracterizada por anomalía en la cuenta leucocitaria de LCR.
- Meningitis bacteriana. Presencia de meningitis con evidencia de patógeno bacteriano
- Muerte. Cese de las funciones vitales durante su estancia en el hospital
- Sobrevida. Egreso del individuo con funciones vitales íntegras a otra sala o a su domicilio.
- Edad. Cantidad de meses cumplidos desde el nacimiento hasta su ingreso hospitalario
- Sexo. Aspecto de genitales externos, femenino o masculino
- Glasgow. Escala de medición del estado de conciencia con puntaje hasta 15.
- Coagulación intravascular diseminada (CID). Presencia de sangrado a cualquier nivel.
- Apnea. Cese de la respiración por más de 20 segundos acompañada de alteración de la frecuencia cardíaca.
- Hipoxemia. Alteración gasométrica de la paO_2 menor de 60.
- Hiper carbía. Alteración gasométrica de la $paCO_2$ mayor de 30.
- Acidosis metabólica. Presencia de pH menor de 7.30, asociado a determinación de CO_2 normal y alteraciones del bicarbonato.
- Neutropenia. Cuenta de neutrófilos menor a 4 000 / mm^3 .
- Plaquetopenia. Cuenta plaquetaria menor de 100 000 / mm^3
- Anemia. Determinación de Hb menor de 10 mg.
- Hiperbilirubinemia. Determinación de bilirrubinas mayor de 21 mg/dL.

- Alteración renal. Presencia de elevación de la creatinina mayor a 1 mg/dL
- Hiponatremia. Determinación de sodio sérico menor de 125 mEq/L
- Disfunción multiorgánica. Evaluación de escala de falla multiorgánica según Marsall

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizó con los programas de cómputo Epi-Info versión 6.2 (Center for disease and Prevention, U.S.A. 1994). Se calculo el tamaño de la muestra con un valor alfa de 90% y beta de 20%, con relación dos a uno para controles y casos respectivamente. Se realizaron medidas de tendencia central, midiéndose asociación con χ^2 , y relación de variables con razón de momios (RM) con IC₉₅ y se consideró p significativa ($p < 0.05$), realizándose regresión lineal para los RM significativos con el cociente ϕ .

Consideraciones éticas. Dado la naturaleza del estudio, no se considero necesario obtener consentimiento informado de los padres o tutores.

RESULTADOS

Se revisaron 275 expedientes de pacientes con diagnóstico de meningitis registrados durante 5 años, entrando al rubro de meningitis bacteriana tan sólo 115, en el periodo de enero de 1994 a Diciembre de 1998, en este periodo se internaron 37.715 con una incidencia de la patología de 0.3%. Se excluyeron 75 pacientes por tener expediente clínico incompleto. El estudio incluyó 60 pacientes con el diagnóstico de meningitis bacteriana diagnosticados clínica y laboratorialmente con estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Se incluyeron a 32 hombres y 28 mujeres, 19 (6.9%) fueron casos y el resto controles. Del total de pacientes internados con este diagnóstico se encontró que la mediana para la edad fue de 8 ± 34.9 meses (gráfica 1). No hubo predominio de sexos. La relación de las variables entre ambos grupos se muestra en la tabla uno

El germen aislado más frecuente fue *H. influenzae* 30%, *S. pneumoniae* 11.7%, y otros gérmenes el 58.3% (gráfica 2). En ambos grupos el mayor número de pacientes se encontró entre 1 a 24 meses de edad. El Glasgow de ingreso mostró una mediana ≈ 10 . La mediana para la paO_2 fue de 76 para los casos y 106 para los controles. La $paCO_2$ en los casos se encontró alterada en el 31% y en los controles en el 53.7%. Se identificó leucopenia en el 31% de los casos y en el 43.9% de los controles (gráfica 3), anemia en el 47% de los casos y 56.1% en los controles

En el grupo de casos, a su ingreso, se encontró que la distribución para la edad sesgada hacia la derecha con predominio de la patología en el grupo de 1 a 24 meses con mediana de 9 ± 7.6 meses. En cuanto al género no se encontró diferencia significativa entre varones 57.9% y mujeres 42.1%. La escala de Glasgow mostró una mediana de 10 ± 0.69 mostrando el 47,4% de los pacientes valor menor o igual a 10. En este mismo grupo se encontró que la CID se presentó en el 26.3%, alteración respiratoria en el 36.8% y apnea en el 5,3 % de los casos..

El 21 % de estos pacientes mostró valores de presión arterial de oxígeno menor a 60 mm Hg con una mediana de 76 ± 78.8 , en cuanto a la presión arterial de CO₂ se mostró por encima de 30 mm Hg en el 31.6% de los pacientes, con acidosis en el 21.1%. Se identificó hipotensión arterial al ingreso a la terapia en el 47% de los pacientes (gráfica 5) El sodio se encontró disminuido por debajo de 125 en el 21% de los casos con mediana de 141 ± 2 (Gráfica 6)

Se trató de identificar relación causal entre los diferentes grupos encontrándose que los pacientes que ingresaron con hipotensión definida como presión arterial por debajo del percentil 5 para la edad mostró RM de 4.37 (IC 95% de 1.1 a 17.9) con ϕ 0.2 y en los pacientes que presentaron sodio sérico por debajo de 125 a su ingreso mostraron RM 10.67 (IC95% de 1.8 a 269.63) con valor de ϕ 0.3. El resto de los factores de riesgo no fueron capaces de identificar el riesgo de muerte en estos pacientes como se muestra en la tabla número uno.

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de meningitis se presentan en niños menores de 5 años, con un pico ente los seis y ocho meses. En México alrededor del 50% de los casos ocurren en niños entre los tres meses a ocho años de edad (Gómez Barreto y cols), hallazgo coincidente con nuestra serie ⁽⁴³⁾.

La incidencia de meningitis bacteriana en el grupo de pacientes estudiada fue de 0.3% con una mortalidad del 6.9% del total de pacientes diagnosticados de meningitis, lo cual es similar a lo encontrado por Klein y col que reportan una mortalidad del 5 % en 1988⁽⁶⁾ La mortalidad global en relación a todos los ingresos al hospital fue de 2/10.000 ingresos. La incidencia de la patología según los gérmenes aislados dio un franco predominio para H influenzae, sin embargo la mortalidad por el tipo de germen no guardo relación en cuanto al tipo de germen y

	Casos	Controles		H influenzae	Neumococo
H influenzae	3 (15%)	15 (37%)	McGowan ⁽⁸¹⁾	5 – 10 %	
Neumococo	6 (32%)	1 (2%)	Laxer ⁽⁸²⁾		20 %
Otros germenos	10 (53%)	25 (61%)	HIM	20 %	85 %

la mortalidad por cada uno de estos, sin embargo el mayor número de defunciones se mostró en los pacientes portadores de neumococo

No se observo relación entre sexos siendo la distribución uniforme entre ambos grupos.

La escala de Glasgow no fue lo suficientemente capaz de relacionar su puntaje al ingreso del paciente con la mortalidad de estos sin embargo 47% de los pacientes que fallecieron mostraron un valor menor de diez contra un 10% en el grupo de controles

Ninguno de los valores de gasometría fue capaz de detectar el riesgo de muerte pues no se encontró diferencia entre ambos grupos para la PaO₂, PaCO₂ o ph sanguíneo, siendo el IC_{95%} no significativo

La BH, con la determinación de hemoglobina, plaquetas y recuento total de leucocitos tampoco mostró relación con el desenlace fatal, no encontrándose ninguna diferencia entre ambos grupos

	Casos		Controles		p
	n(%)	Med (EE)	n(%)	Med (EE)	
Leucocitos	6 (31.6)	4672 ± 1077	18 (33)	4.484 ± 728	< 0.05
Plaquetas	5 (26.3)	150.000 ± 14047	12 (29)	150.000 ± 11.710	< 0.05
Hb	9 (47.4)	10 ± 0.4	23 (56%)	10 ± 0.3	< 0.05

De los factores de riesgo estudiados la hipotensión al ingreso del paciente mostró un riesgo 3 veces mayor en relación al grupo de control con IC significativo. Este hallazgo se relaciona con la gravedad de la patología en su presentación pues la presencia de hipotensión denota que la infección se encuentra en un estadio avanzado donde se encuentra por lo menos hipotensión inducida por sepsis.

El factor que más relación guardó con el riesgo de muerte fue la hiponatremia con 9.6 veces mayor riesgo que el grupo de control, esta relación se encuentra ya documentada por estudios previos (Bartter FC, Velásquez J) donde se informa que la hiponatremia es de tipo dilucional y es secundaria al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD) resultado del edema cerebral y cerebritis. Esta entidad se caracteriza por secreción continua de hormona antidiurética sin relación al estímulo de la osmolalidad plasmática. Debido a que la secreción persistente de la hormona impide excretar orina diluida, los volúmenes hídricos que ingresan al organismo son retenidos con la subsiguiente expansión del volumen extracelular y el desarrollo de hiponatremia dilucional. La secreción de hormona antidiurética es inadecuada en relación al volumen y osmolalidad de los líquidos corporales.

CONCLUSIONES.

- En el paciente pediátrico con meningitis bacteriana aguda se identifican múltiples factores de riesgo, los cuales constituyen una alerta para determinar si estos niños requieren o no de manejo intensivo pediátrico.
- La presencia de hiponatremia e hipotensión en las primeras 24 hrs, son capaces de identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad
- El resto de predictores de gravedad estudiados no fueron capaces de identificar el riesgo de muerte de este tipo de pacientes
- Es importante el monitoreo del paciente para detectar tempranamente el Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SIHAD), mediante: peso diario, balance hídrico estricto, gasto urinario, densidad urinaria, así como osmolaridad sérica y urinaria. En caso de llegar al diagnóstico se debe realizar restricción hídrica y mantener la presión arterial sistólica normal o discretamente elevada con la finalidad de mantener adecuada presión de perfusión cerebral

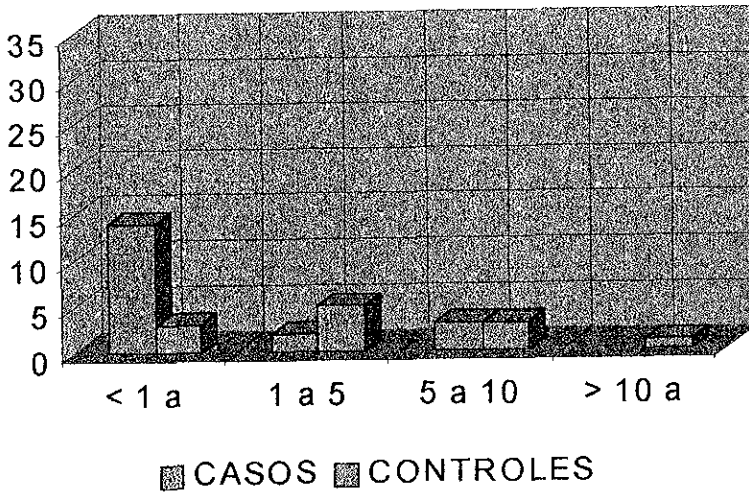
CUADROS Y GRAFICAS.

Tabla 1

	Mediana		Alteración		p	RM (IC 90%)
	Caso	Control	Caso (%)	Control (%)		
PaO2	76	108	21	26.8		NS
PaCO2	25	31	31	53.7		NS
Leucocitos	4.6	4.8	31	43.9		NS
Plaquetas	50.000	150.000	26	23.9		NS
Hb	10	10	47	56.1		NS
Bilirrubinas	17	12.5	0	0		NS
Creatinina	1	1	32	24.4		NS
Sodio	141	138	21	2.4	<0.05	10.6 (1.2-26.9)
Hipotensión			47	17	<0.05	4.37 (1.1-17.9)

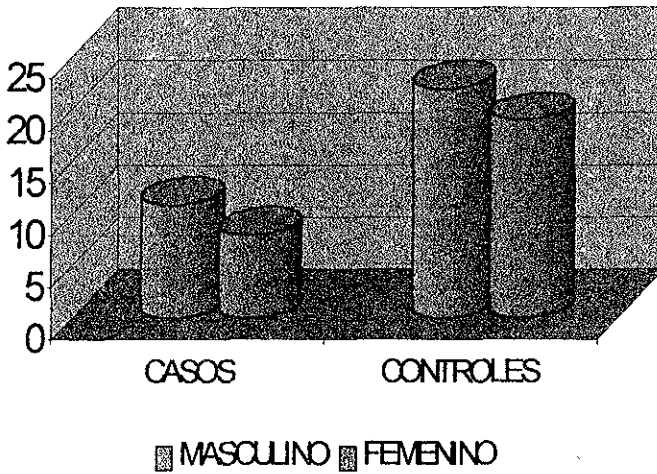
Gráfica 1

Distribución por edad



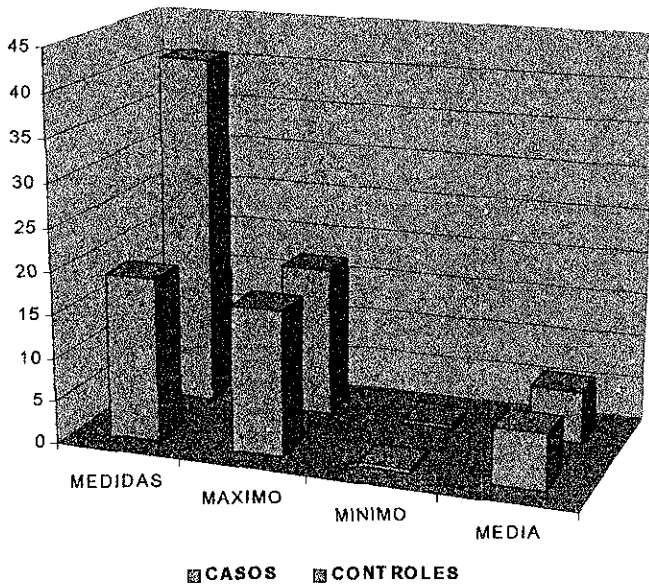
Gráfica 2

Distribución por sexo



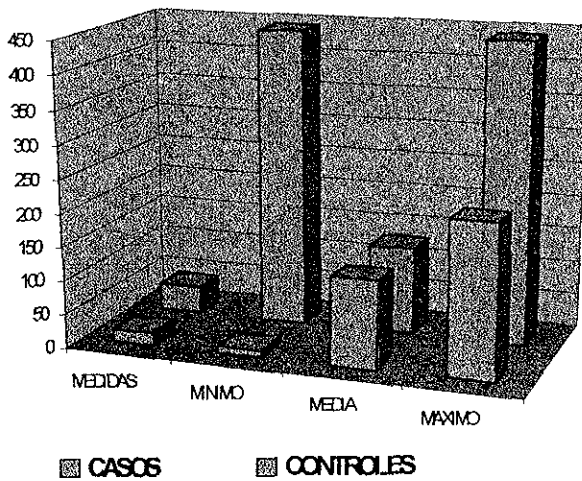
Gráfica 3

Recuento leucocitario



Gráfica 4

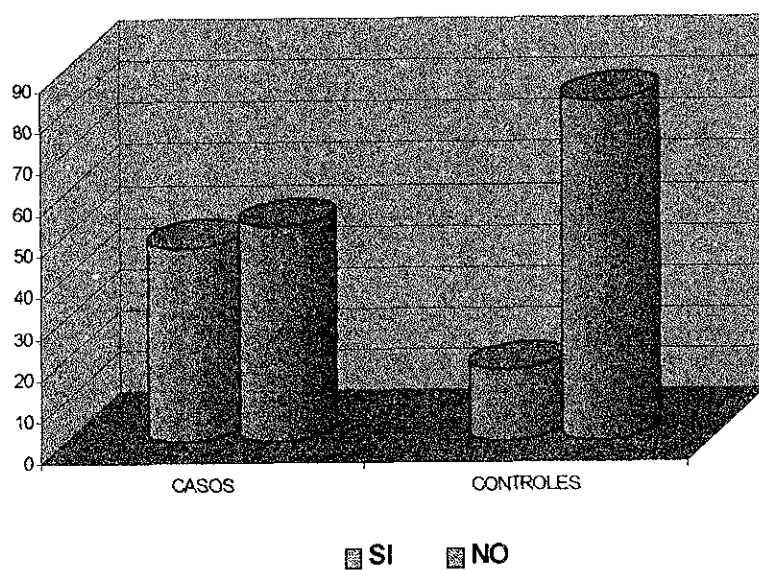
Recuento plaquetario



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

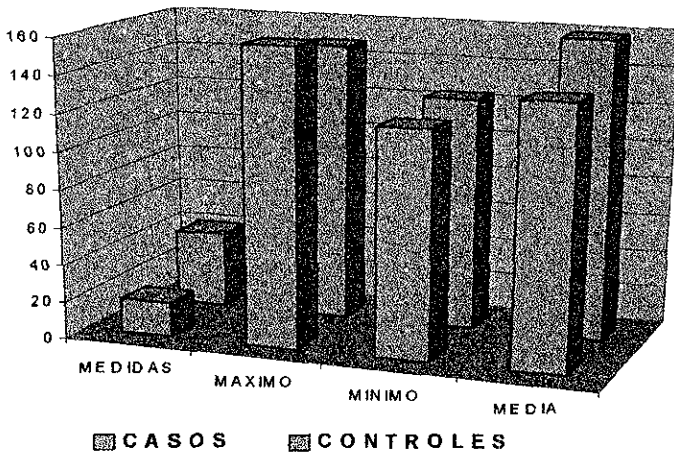
Gráfica 5

Hipotensión arterial



Gráfica 6

Sodio sérico



ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro	Fecha de ingreso a UTIP				Núm.
Edad: meses	1.- 1-24	2.- 25-60	3.- 61-120	4.- >120	
Sexo:	1.- M				2.- F
Glas:	1.- <10				2.- >10
CID	1.- SI				2.-NO
APNEA	1.- SI				2.- NO
Alt resp clin	1.- SI				2.-NO
Gas P02	1.- PO2 <60				2.- PO2 >60
PC02	1.- PC02 >30				2.- PCO2 >30
Hip Ind sep PAR	1.- SI				2.- NO
Ac Met Ph	1.- pH <7.3				2.-pH >7.30
Neutro mm3	1.- <4000				2.- >4000
Plaq mm3	1.- <100 000				2.- >100 000
Anemia Hb mg/dL	1.- <10				2.- >10
Hep bil mg/d	1.- >21				2.- <21
Ren cre mg/dL	1.- >1				2.- <1
Na mEq/dL	1.- <125				2.->125
MODS	1. 9-12(25%)	2. 13-16(50%)	3. 17-20(75%)	4.>20(100%)	
DEFUNCION	1.- SI				2.-
GERMEN AISLADO	1.- Hib	2.- Neumoc			3.- Otros

BIBLIOGRAFIA

1. Fuhrman BP, MD, Zimmerman J.J. Pediatric Critical Care: Acute Pediatric Central Nervous System Infections. Ed. Mosby 1998: 645-53
2. Feigin R D, McCracken Jr, Klein J.D. Diagnosis and managemet of meningitis. Infect Dis J 1992, 11: 785-814.
3. Wubbel L ,McCracken Jr, M.D. Management of Bacterial Meningitis. Pediatr Rev 1998; 19: 78-84.
4. Lebel M H et al; Dexametasona therapy for bacterial meningitis results of two double blind, placebo-controlled trials. N engl J Med 1989; 319: 964-71
5. Kaplan S.L. Recent advances en bacterial meningitis. Adv Pediatr Infect Dis 1989; 4: 83
6. Klein J O, Feigin R.D , McCracken G.H . Report of the task force of diagnpossis and management of meningitis, Pediatrics 1986; 78 959 (Suppl).
7. Schlech WF et al: Bacterial Meningitis in the United States 1978-1981, JAMA 1985; 253. 1749
8. Bennet J : Minutes and hoc meeting on polysacharide vaccines. Infec Dis Branch, National Institute of Allergy and Infec Dis, 1972; Sep 30.
9. Smith D.H., MD, Ingram M.D., Smith A.L et al.: Diagnosis and treatment bacterial meningitis. A Simposium Pediatr 1972, 52 586-600.
10. Parke, J.C. Jr, Schneeson R, and Robbins, J.B.: The attack role age incidence, racial distribution and case fatality role of Haemophilus influenzae, North Carolina. J. Pediatr, 1972; 81: 765.
11. Fraser, D W., Darby, C.p., Koehler, R.E., et al Risk factors in bacterial meningitis Charleston Country, South Carolina, J. Infec Dis 1973; 127. 206.
12. López L P, Gómez, B.D, Siqueira S MF , Moreno M J: Actualidades en meningitis bacteriana. Infect 1990, 10. 75-89.
13. Ríos, R.E , Ruiz, G.L., Murguía, S T Meningitis bacteriana neonatal en una institución del tercer nivel de atención Rev Invest Clin 1998; 50: 31-6
14. Akpede, G.O., Ogiji EO. Gram negative bacillary meningitis in infants and children in developing countries: East African Med J 1996; 73: 586-91

15. Baumgarther E.T., Augustine A, Streele R.W: Bacterial meningitis in older neonates. *Am J dis Child* 1983. 137 1052-4
16. Nielsen S.V., Henrichsen J. Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococcal in Denmark. *Epidemiol Infect* 1996, 117 411-6.
17. Frías S.J A., López A.U: Meningitis por Salmonella B *Rev Enf Infect Pediatr* 1993; 7. 152-3.
18. Swartz, M.N., Dodge R., et al.: Bacterial meningitis a review of select aspects *N Engl Med* 1965; 272: 725--1009.
19. Palau J.M., González, S.N., Hernández P.M, Macías N.P.: Meningitis bacteriana producida por agentes no habituales, etiología, factores de riesgo y factores pronósticos *Act Ped Mex* 1991; 12: 28-93.
20. Daoud A, Abuekteish F, Masadeh, H. Neonatal meningitis due to *Moraxella catarrhalis* and review of the literature. *Ann Trop paediatr* 1996; 16: 199-201.
21. Balkundi, D.R., Murray, D. L., Patterson M, et al.: penicillin-resistant *Streptococcus mitis* as a cause of septicemia with meningitis in febrile neutropenic children, *J. Pediatr Hematol-Oncol* 1997; 19 82-5.
22. Fraser, D.W., Henke, C E., and Feldman, R.A.: Changing patterns of bacterial meningitis in Olmstead Country, Minnesota 1935-1970. *J Infect Dis* 1973; 128: 300-7.
- 23 Feigin-Cherry: Tratado de Infecciones en pediatría. Meningitis bacteriana después del periodo neonatal. Ed. Interam McGraw-Hill 1995; Vol I: 447-91.
24. Edwards, K,m., Alford, R, Gewurz, H., et al. Recurrent bacterial infections associated with C3 nephritic factor an hypocomplementenemia. *N. Engl J Med* 1983; 308: 1138-1141.
25. Ellison ,R.T. Kohler, P F Curd, J G , et al.. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patiens with sporadic meningococcal disease *N Engl J Med* 1983; 308 913-16.
26. Lerman, S.J : Sistematic *Hemophilus influenzae* infection. *Clin pediater* 1982, 21 360-4.
- 27 L.M, D, Gerurz A., Linf, T.F., et al: Absence of the sixth component of complements in a patien with repeat episodes of meningococcal meningitis *J pediater* 1976; 89. 42-7.

28. Nagata, M., Hara, T., Aoki, T., et al. Inherited deficiency of hingth comonents of complement: An icreased risk of meningoccal meningitis. *J. Pediatr* 1989; 114: 260-4.
29. Peter, G., Weigart, M.B., Bissel, A.R., et al. Meningococcal meningitis in familiar deficiency of the fifth component of complement. *Pediatrics* 1981; 67: 882-6
30. Eraklis, A.J., Kevy, S.V., Diamond, L.K., et al. Hazard of overwhelming infection after splenectomy in chilhood. *N. engl. J. Med* 1967; 276: 1225-29.
31. Nottidge, V.A.: Pneumococcal meningitis in sickle cell disease in childhood. *Am. J. Dis Child* 1983; 137: 29-31.
32. Feigin, R.D., and Shearer, W.T.: Opportunistic infection in children. Part I. In the compromised host. *J. Pediatr* 1975; 87: 507-14.
33. Bohr, V., Hansen, B., Jessen, O., et al.: Eight hundred and seventy-five cases of bacterial meningitis. Part I of a three-part series. Clinical data, prognosis, and the role of specializaed hospital departments. *J. Infect* 1983; 7: 21-30.
34. Feigin, R.d., and Shearer, W.T.: Opportunistic infection in children. Part II. In the compromised host. *J. Pediatr.* 1975, 87: 677-694.
35. Feigin, R.D., Stechenberg, BW., Chang, M.J., et al: Prospective evaluation of treatment of *Hemophilus influenzae* meningitis. *J. Pediatr.* 1976; 88: 773-75.
36. Simberkoff, M.D., Moldovec, N.H., and Rahal, J.J., Jr. Absence of detectable bactericidal and opsonic activies in normal and infected human cerebrospinal fluids. A regional host defense deficiency. *J. Lab. Clin. Med* 1980; 95: 362-372.
37. Franciosi, R.A., Knostman, J.D., and Zimmerman, R.A.: Group B streptococcal neonatal and infections. *J. Pediatr* 1973; 82: 707-18
38. Bernhardt, L.I., Semberkoff, M.s., and Rahal, J.J., Jr.: Deficient cerebrospinal fluid opsonization in experimetal *Escherichia coli* meningitis. *Infect Immun.* 1981; 32: 411-13.
39. Giampaolo, C., Scheld, W.M., Boyd, J., et al.: Leukocyte and bacterial interrelationships in experimental meningitis. *Ann Neurol* 1982; 9: 328-33.
40. Waldvogel, F.A.: Pathophysiological mechanisms in psycogenic infection: Two examples-pleural empyema and acute bacterial meningitis. In Majno, G., cotran, R.S., and Kaufman, N. (eds): *Current topics in inflammation and infection*. Baltoimore and london, Williams & Wilkins, 198s, pp. 115-22.

41. Zwahlen, A., Nydegger, U E., Vaudaux, p., et al.. Complement mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. *J Infect. Dis.* 1982; 145: 635-46.
42. Smith, D.H., Ingram, D I., Smith, A L., et al. Bacterial meningitis. *Pediatrics.* 1973; 52: 586-600
43. Gómez Barreto D., Jimenez V A., Rodríguez S R., Meningitis bacteriana. Parte I. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998 55 599-620.
44. Moxon ER, Vaughn KA. The type b capsular polysaccharide as a virulence determinant of *Haemophilus influenzae*. studies using clinical isolates and laboratory transformants. *J. Infect Dis* 1981, 143. 517-24.
45. McGee ZA, Stephens DS, Horman LH, Schelech WF 3d., Horn RG. Mechanisms of mucosal invasion by pathogen *Neisseria*. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Supl 4), S708-14
46. Cross AS., Gemski p, Sadoff J.C, Orskov F, Orskov I. The importance of the K1 capsule in invasive infections caused by *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1984; 149: 184-93.
47. Pearson H., Sickle cell anemia and Severe infections due to encapsulated bacteria. *J. Infect Dis* 1977, 136 Suppl, 525-30
48. Scheld WM, Pak TS, Dacey RG, Winn HR, Jane JA, Sande MA. Clearance of bacteria from cerebrospinal fluid to blood in experimental meningitis. *Infect Immun* 1980; 24: 102-5.
49. Fassbender K, Schminke U, Ries S, et al. Endothelial derived adhesion molecules in bacterial meningitis: association to cytokine release and intrathecal leucocyte-recruitment. *J. Neuroimmunol* 1997; 74: 130-4.
50. Rahal JJ, Siberkoff MS. Host defense and antimicrobial therapy in adult gram-negative bacillary meningitis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 468-74.
51. Scheld WM, Keeley JM. Effect of cerebrospinal fluid antibody-complement on the course of experimental pneumococcal meningitis (Abstract). *Clin Res* 1983; 31: 375.
52. S-Llorens X, Ramilo o, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis. current concepts and therapeutic implications. *J.Pediatr* 1990; 116: 671-83
53. Brown LI, Feigin FD. Bacterial meningitis: fluid balance and therapy. *Pediatr Ann* 1994, 23:93-8

54. Bianchetti MG, Thyssen HR, Laux End R, Schaad UB. Evidence for fluid volume depletion in hyponatraemic patients with bacterial meningitis *Acta paediatr* 1996; 85:1163-6
55. Jafari HS, McCracken GH Jr Dexametasone therapy in bacterial meningitis. *Pediatr Ann* 1994; 23: 82-93
56. Esteban A, Alia I. Avances en el tratamiento de la sepsis. anticuerpos monoclonales En: Net a, benito S editores. Shock y fallo multiorgánico Barcelona springer-Verlag Ibérica, S.A ; 1992, pp1-10
57. Feigin R D : Central nervous system infections. Bacterial meningitis beyond the neonatal period., Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders, 1987. P 439-65
58. Dashefsky B: Life-threatening infections. *Pediatr Emer Care* 1991; 7. 244-53.
59. Haslam RHA: Role of computed tomography in the early management of bacterial meningitis *J. Pediatr* 1991; 119: 157-9.
60. Bobowsky T.. Clinical indications for lumbar puncture *Pediatr Emerg care*. 1987; 22:158
61. Waagner DC et al : Magnetic resonance imaging and dexamethasone in bacterial meningitis *Am J dis Child* 1989, 143: 301-6.
62. When not to do a lumbar puncture *Arch Dis Child* 1987, 62: 873-875.
63. Reynolds KL, Crout L , et al.: promptness of antibiotic therapy in acute bacterial meningitis. *Ann emer Care* 1986, 15: 544-47
64. Levy M. Wong E., Fried D., et al.: Diseases that mimic meningitis Analysis of 650 lumbar punctures. *Clin Pediatr* 1990, 29:254-261
65. Lipton, JD., MD., Schafermeyer, RW MD., Evolving concepts in pediatric Bacterial Meningitis- part I pathophysiology and diagnosis 1993; 22: 119-32
66. Saez-Llorens, McCracken Jr.: bacterial meningitis. Antimicrobial and antiinflammatory treatment of bacterial meningitis. *Infect Dis clin of North am* 1999; 13: 619-36.
67. Klein JO. Antimicrobial treatment and prevention of meningitis. *Pediatr ann* 1994; 23 76-81.
38. Townsend G.C., Scheld W.M: Adjunctive Therapy por Bacterial Meningitis: Rationale for Use, Current Status, and Prospects for the Future *Clin Inf Dis* 1993; 17(suppl): 537-49

69. Girgis NI, Farid Z, Mikhail LA, et al Dexametasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Inf Dis J* 1989; 8: 848-51.
70. Rogers M.C. *Pediatric Intensive Care Meningitis, Infectious, Encephalopathies, and Other central Nervous System Infections* Ed. William & Wilkins 1996; 1040-81.
71. Del toro J Central nervous system infections in the pediatric intensive care unit. *Semin Pediatr Infect dis* 1992, 3: 228
72. Salinas J. B Velásquez J L., Santos JI. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en niños con meningitis purulenta *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986; 43: 680
73. Roos KL, Tunkel AR, Schel WM Acute bacterial meningitis en children and adults En. *Scheld WM, Whitley R.J Durack D T Infections of the central nervous system* New York: Raven Press, 1991: 335
74. Kaplan SL. Fishman MA, Supportive therapy for bacterial meningitis. *Pediatr Dis J.* 1987; 6: 670
75. Snedeker JD, Kaplan SL Dodge PR , et al: subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 86:163
76. Smith AL Bacterial meningitis. *Pediatr Rev* 1993; 14:11
77. Saez-Llorens S, McCracken GH. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infec Dis Clin North Am* 1990; 4:623.
78. Shelton MM, Marks WA. Bacterial meningitis an update *Neurol clin* 1990, 8:605.
79. Bartter FC. The syndromes of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIHAD) En: *Schwatz AB, Lyons H, ed. Acid-base and electrolytes balance* New York: Grune & Stratton 1977 177
80. Velásquez JL. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética *Rev Mex Pediatr* 1981; 48: 23-29
81. McGoman JE J, Klein JO, Bratton et al: Meningitis and bacteremia due to *Haemophilus influenzae* ocurrence and mortality at boston city Hospital in 12 selected years 1935-1972 *J Infect dis* 1974, 130 119
82. Laxer RM, Marks MI pneumococcal meningitis in children *Am J Dis Child* 1977, 131:850