

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

“FRECUENCIA, MANIFESTACIONES CLINICAS Y CARACTERISTICAS  
MICROBIOLÓGICAS DE LA MENINGITIS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO  
PRIVADO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN MEDICA POSTERIOR A LA  
INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA *Haemophilus influenzae*”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

PEDIATRA

PRESENTA

DRA. CAROLINA DEL ROSARIO BLAS MENDIOLA.



MEXICO, DF

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

"FRECUENCIA, MANIFESTACIONES CLINICAS Y CARACTERISTICAS  
MICROBIOLÓGICAS DE LA MENINGITIS EN UN HOSPITAL PEDIATRICO  
PRIVADO DE TERCER NIVEL DE ATENCION MEDICA POSTERIOR A LA  
INTRODUCCION DE LA VACUNA CONTRA *Haemophilus influenzae*"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

PEDIATRA

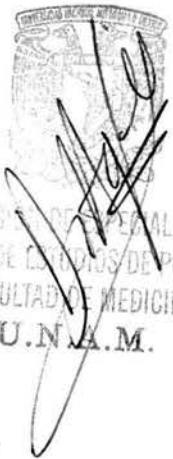
PRESENTA

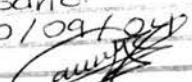
DRA. CAROLINA DEL ROSARIO BLAS MENDIOLA.

  
DR. HECTOR DAVID VERA GARCIA  
DIRECTOR MÉDICO  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

  
DRA. PATRICIA SALTIGERAL S.  
JEFE DPTO. DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN.

  
DRA. PATRICIA SALTIGERAL S.  
TUTOR DE TESIS

  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

... y la Dirección General de Bibliotecas de la  
... en formato electrónico e impreso el  
... de mi trabajo recepcional.  
... Blas mendiola Carolina  
... del Rosario.  
FECHA: 20/09/04  
FIRMA: 

# INDICE

DEDICATORIA.....	4
RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	7
ANTECEDENTES.....	8
JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
OBJETIVO GENERAL.....	14
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

## DEDICATORIA

A mi Padre Dios...

Por darme la vida, por mostrarme cada día cuanto me amas, por haberme llevado de la mano por este camino hasta este día, gracias por enseñarme la compasión y el amor y porque sé que así como has estado conmigo hasta hoy estarás toda mi vida.

A Rodrigo...

Por haber llegado a mi vida. Por ser mi incondicional y mi mejor amigo. Por haber estado ahí escuchándome, apoyándome y alentándome a lo largo de este camino, porque este logro también es tuyo. Eres mi inspiración y mi orgullo. Te amo.

A mi papá...

Por tu apoyo y tu cariño, por tu energía y tus ganas de triunfar que siempre me han impulsado para lograr mis metas. Eres mi ejemplo a seguir, te admiro y te quiero mucho.

A mi mamá...

Porque eres el modelo perfecto de mujer, madre y amiga, porque has estado ahí en mis triunfos y mis derrotas, como mi mejor amiga, eres mi motor para seguir adelante, te quiero mucho.

A Marisol...

Porque mejor hermana que tu no pude tener, gracias por tu cariño, por tus sonrisas, por tu inocencia, que me dan la energía para seguir, te quiero mucho y siempre te llevo en mi corazón.

A Karla...

Porque eres mi segunda hermana, gracias por tu cariño, por escucharme y apoyarme, TQM.

A José Antonio...

Por su cariño, su apoyo y valiosos consejos que han sido parte muy importante para lograr esta meta.

A Leonor y Aranza...

Por hacerme sentir como hija y hermana, por el cariño y el apoyo que siempre he recibido de ustedes.

A Diego y Mili...

Por todos los momentos que hemos compartido, por ser mis mejores amigos, por su apoyo, cariño y amistad, siempre van a ocupar un lugar muy especial en mi corazón.

A toda mi familia...

A mis abuelitas, a mis tíos, en especial Mari, Aarón e Irma por su cariño y apoyo incondicional, y a mis primos que tanto quiero. Todos ustedes son una parte muy importante de este logro.

A mis tutores...

Por su valiosa ayuda y tiempo dedicado, así como su consejos que fueron parte fundamental para la realización de esta tesis.

**A los niños del HIP...**

Porque en medio de su dolor me permitieron aprender y sus sonrisas, sus palabras y sus juegos me dieron el estímulo para seguir adelante en los momentos más difíciles. Ellos son mi motivo de superación...

## RESUMEN

**TITULO:** "FRECUENCIA, MANIFESTACIONES CLINICAS Y CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LA MENINGITIS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO PRIVADO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN MÉDICA POSTERIOR A LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONTRA *Haemophilus influenzae tipo b*".

**ANTECEDENTES:** En la última década han ocurrido grandes avances en la prevención de la meningitis bacteriana, que han modificado las características epidemiológicas de la meningitis. **OBJETIVO:** Conocer la frecuencia,

manifestaciones clínicas y microbiológicas de la meningitis en niños en un hospital pediátrico privado de tercer nivel de atención antes y después de la introducción

de la vacuna contra *Haemophilus influenzae tipo b*. **MATERIAL Y METODOS:** Se

realizó un estudio transversal en el Hospital Infantil Privado, incluyendo a todos los pacientes pediátricos, que ingresaron durante el periodo de enero del 1994 hasta

agosto del 2004 con diagnóstico de Neuroinfección. Se seleccionaron a los

pacientes con diagnóstico de Meningitis Bacteriana confirmada por cultivo y/o coagulación, se realizó una revisión de los expedientes clínicos. Se analizó el

comportamiento microbiológico de la meningitis bacteriana, antes y después de la introducción de la vacuna en el programa nacional de vacunación y se comparó la

frecuencia de casos de Meningitis por *H.influenzae tipo b*. El análisis estadístico se

realizó por medio de el Programa de Estadística para las Ciencias Sociales (SPSS; versión 11.0; CA, USA) y la prueba de Kolmogorov- Smirnov en mediana

(Md) y límites Inter- Quartiles (LIQ 25-75).**RESULTADOS:** Se revisaron un total de

70 casos, presentándose meningitis bacteriana en 37% (n=26 casos), la mediana para la edad fue 13 meses. En los 26 casos con meningitis bacteriana, los

principales síndromes clínicos que se integraron fueron el síndrome febril y encefálico. El líquido cefalorraquídeo mostró alteraciones celulares y bioquímicas

en el 80% de los casos, con cultivo positivo en 90%. El 46% de los pacientes contaban con la vacuna contra *H.influenzae tipo b* (tres dosis). *H. influenzae tipo b*

presentó una disminución de casos de un 33% hasta un 7%. **CONCLUSIONES:** El impacto generado por la vacuna contra *H.influenzae tipo b* en otros países, y en México, en otras instituciones, fue el mismo que el observado en esta institución.



## SUMMARY

**TITLE:** "FREQUENCY, CLINIC MANIFESTATIONS AND MICROBIOLOGIC CHARACTERISTICS OF MENINGITIS IN A PRIVATE PEDIATRIC THIRD LEVEL HOSPITAL AFTER THE INTRODUCTION OF *Haemophilus influenzae* VACCINE".

**BACKGROUND:** In the past decade, great advances have occurred concerning the prevention on bacterial meningitis that have modified the epidemiologic characteristics of meningitis. **OBJECTIVE:** To evaluate the frequency, clinical and microbiological manifestations of meningitis in children in a private pediatric third level hospital. **MATERIALS AND METHODS:** A transversal study was realized in the Hospital Infantil Privado that included all pediatric patients, which were hospitalized during January 1995 through August 2004, with Neuroinfection diagnosis. Patients with bacterial meningitis confirmed by cerebrospinal fluid culture and/or agglutination reaction were selected and their clinic file was reviewed. The microbiologic behavior of bacterial meningitis was analyzed, as well as the frequency of type b *Haemophilus influenzae*, before and after the introduction of the vaccine to the National Immunization Schedule. The statistical analysis was realized with The Statistical Package for the Social Sciences [SPSS]; version 11.0, using The Kolmogorov- Smirnov test (Md) and Inter- Quartiles limits (LIQ 25-75). **RESULTS:** A total of 70 cases with meningitis were reviewed, from which 37% were bacterial meningitis, the median age was 13 months. In the 26 cases with bacterial meningitis the most frequent clinical syndromes found were febrile syndrome and encephalic syndrome. The cerebrospinal fluid showed biochemical and cytological alterations in 80% of patients, with positive culture in 90%. Of all patients included in this study, 46% had received the *Haemophilus influenzae* vaccine (3 doses). The incidence of type b H.influenzae diminished from 33% to 7%. **CONCLUSIONS:** The impact generated by the type b *Haemophilus influenzae* vaccine in other countries and in other institutions in Mexico, was the same as the one observed in our institution, diminishing the incidence, as well as the complications caused by this agent on pediatric population.

## ANTECEDENTES

En la última década han ocurrido grandes avances para la prevención de la meningitis bacteriana. Debido a estos avances, las características epidemiológicas de la meningitis han tenido un gran cambio, observándose una disminución importante en la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae tipo b* con la introducción de la vacuna (1).

La meningitis se define como la inflamación de las dos membranas meníngeas (aracnoides y pía madre) que rodean el cerebro y la médula espinal (5). Puede dividirse en meningitis aséptica, que es la más común, en la cual no se encuentra algún agente infeccioso evidente y que, en algunos casos, se establece como causa algún agente viral, o meningitis infecciosa que puede ser viral, bacteriana o micótica(6). La meningitis bacteriana es una enfermedad del sistema nervioso central, la cual puede ser causada por múltiples agentes bacterianos. Afecta principalmente a niños menores de un año, con un pico máximo entre los 3 y los 8 meses, así como durante el periodo neonatal. Existen diversos factores que pueden influir en la presencia de dicha enfermedad como la edad, estado nutricional, inmadurez de los mecanismos de defensa o ausencia de anticuerpos específicos, presencia de enfermedades oncológicas o terapia inmunosupresora, malformaciones del sistema nervioso central o presencia de catéter de derivación ventriculoperitoneal, entre otras (16)

La meningitis bacteriana tiene una distribución mundial, en ocasiones se presenta en forma de brotes epidémicos. En México, según reportes del año 2000 se calculó una incidencia de 0.8 casos por 100, 000 habitantes, con una mayor proporción en el grupo menor de 1 año. En cuanto a la meningitis por *Haemophilus Influenzae tipo b*, se calculó una incidencia de 0.7 casos por 100, 000 habitantes en pacientes menores de 1 año y del 0.02/100000 habitantes en la población general (16).

En cuanto a los agentes causales, varían de acuerdo a la edad de presentación, estado inmunológico del paciente e integridad anatómica del sistema nervioso central(18). En México, durante el periodo neonatal, dentro de los agentes más frecuentes se encuentran *Escherichia Coli*, *Streptococcus del grupo B* y *Listeria monocytogenes*; de uno a tres meses de edad se presentan los agentes causales del periodo neonatal, así como los de edades mayores como *Haemophilus Influenzae tipo b*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*. En la edad de los 3 meses a los 5 años, anteriormente, el agente causal más común era el *Haemophilus Influenzae tipo b* responsable en más del 70% de los casos en menores de 5 años (6), en segundo lugar *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Sin embargo, posterior a la aplicación sistemática de la vacuna contra *Haemophilus Influenzae tipo b*, el agente causal más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* en 47%, *Neisseria meningitidis* en segundo lugar en un 25%, seguido de *Streptococcus grupo B* en 12%, *Haemophilus influenzae* en 7%(6).

El cuadro clínico varía según la edad el paciente, así como del estado inmunológico del mismo. En el grupo de lactantes son inespecíficas como fiebre, vómito, rechazo al alimento, irritabilidad, llanto, cefalea, crisis convulsivas(17). En niños mayores y en adultos el cuadro es más específico, caracterizado por síndrome infeccioso que consta de fiebre; síndrome encefálico con presencia de irritabilidad, cefalea, vómito, alteración del estado de conciencia y somnolencia, que puede evolucionar a coma profundo y crisis convulsivas; síndrome meningeo que consta de rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski. Puede encontrarse además hipertensión, hiperreflexia y datos de hipertensión intracraneana(16).

El diagnóstico se realiza por sospecha clínica y se corrobora con punción lumbar para estudio del líquido cefalorraquídeo que debe incluir citoquímico (sensibilidad del 100% y especificidad del 47%(7), tinción de Gram, Cultivo de LCR, Coaglutinación o Aglutinación en látex. La presencia de un líquido turbio o

purulento, aumento de la celularidad mayor de 500, con presencia de mononucleares o polimorfonucleares, hipoglucoorraquia y elevación de las proteínas, nos puede orientar hacia una causa bacteriana(18). La tinción de Gram permite la identificación de bacterias con una cifra de positividad del 60 al 90%(6). El cultivo determinará qué agente es el causal, siendo el estándar de oro en el diagnóstico de meningitis bacteriana (9), sin embargo puede presentar falsos positivos. Las pruebas inmunológicas como la coaglutinación son muy útiles, pues tienen una sensibilidad del 98%, con una especificidad del 95 al 98%(16).

Otros estudios como la biometría hemática son útiles para reforzar la sospecha de la presencia de infección, sin embargo, no son específicos. Es importante la toma de hemocultivos, previos a la instauración del tratamiento antimicrobiano. Dependiendo del caso, se realizarán estudios de gabinete como radiografía de cráneo. La tomografía axial computarizada se debe realizar en pacientes en quienes se sospecha alguna complicación o que persistan con las alteraciones neurológicas o datos de focalización a pesar del tratamiento.

Las complicaciones varían de acuerdo al tiempo de evolución y el inicio del tratamiento, así como del agente causal. Más frecuentemente se puede encontrar edema cerebral, hipertensión intracraneal, secreción inapropiada de hormona antidiurética, ventriculitis, higroma subdural, absceso cerebral, infarto cerebral, hidrocefalia, neumonía, derrame pleural o pericárdico, artritis, septicemia, choque, coagulación intravascular diseminada, status epiléptico y muerte (9).

El tratamiento debe ser de sostén con cuidados generales, apoyo circulatorio, conservar la vía aérea permeable, tratamiento del edema cerebral y la hipertensión intracraneana, así como control de las crisis convulsivas(20). El tratamiento antibiótico será específico dependiendo del agente causal. Cuando el estudio de líquido cefalorraquídeo sugiere infección bacteriana, inmediatamente se debe iniciar tratamiento adecuado para los 3 agentes más comunes: *S.pneumoniae*, *H.influenzae* y *N.meningitidis*, ya que el inicio rápido de la terapéutica antibiótica

se ha observado que reducen la mortalidad y morbilidad de manera importante (9), por lo tanto una Cefalosporina de tercera generación como Ceftriaxona o Cefotaxima está indicada (19) con esquema mínimo de 7 días de duración(8). En pacientes inmunosuprimidos se debe agregar Vancomicina para cubrir agentes como *Listeria monocytogenes*(19). El tratamiento con Dexametasona es controversial, sin embargo, se ha visto en estudios que puede reducir los niveles de citocinas proinflamatorias en líquido cefalorraquídeo, reduce la presión intracraneana y específicamente se ha visto que mejora el pronóstico de la meningitis por *H. Influenzae tipo b* y *Neumococo*(5). Además se ha reportado en algunos estudios que reduce secuelas como la pérdida de la audición bilateral (9).

En busca de una profilaxis para dicho problema de salud, se creó la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae tipo b*, con lo cual se produjo un cambio epidemiológico muy dramático, pues antes de la misma, *Haemophilus influenzae tipo b* era el agente causal más común de la meningitis en niños menores de 5 años (2). Antes de 1985, en Estados Unidos la meningitis bacteriana en niños era causada por *Haemophilus influenzae tipo b* en un 44%, *S. pneumoniae* en un 18% y *N. meningitidis* en un 14% (1). Sin embargo, para 1994-1995, aproximadamente 5 años después de la introducción de la vacuna, se realizó un estudio multicéntrico en Estados Unidos, reportando como agente causal más común de meningitis bacteriana al *S. pneumoniae* (1), seguido por *N. meningitidis* como el segundo agente en frecuencia, sin observar variaciones en la frecuencia de otros agentes bacterianos(4)(15). Según una publicación de 1997 del CDC el beneficio de la inmunidad de rebaño produjo una disminución del 99% de la enfermedad por *H. influenzae tipo b* en niños menores de 5 años (2).

En 1970 se desarrolló la primer vacuna contra *H. influenzae tipo b*, la cual era compuesta por el polisacárido capsular de la bacteria. Sin embargo, para 1985, tras varios estudios, se demostró su poca efectividad sobre el grupo de edad menor de 18 meses (que es el grupo de mayor riesgo para la enfermedad) (2). En 1980 se desarrolló una vacuna conjugada del mismo polisacárido, siendo

introducida de forma universal para 1990, siendo recomendada a partir de los 15 meses de edad. Para octubre del mismo año, tras varios estudios, se comprobó su seguridad para niños a partir de los 2 meses de edad. Posteriormente se introdujo la primera vacuna combinada de *H. influenzae tipo b*, difteria, toxoide tetánico y pertussis (Tetramune), que inicialmente fue aprobada únicamente en pacientes entre 15 y 18 meses de edad, posteriormente se aprobó para la vacunación primaria (12). En 1997 se probó la combinación de la vacuna bivalente contra *H. influenzae tipo b* y Hepatitis B, la cual se probó eficaz y solo con un esquema de 3 dosis (11). En 1998 se realizó un estudio para la vacuna pentavalente que era compuesta por las 4 previas más IPV (poliovirus inactivada) probándose segura (10).

Inicialmente la vacuna se introdujo en países desarrollados como Finlandia, Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Dinamarca, Suecia, Noruega, Francia y Alemania (3). En América Latina el primer país que instauró el programa de inmunización fue Uruguay en 1994, presentando una disminución considerable en la incidencia de la enfermedad. En 1996 Chile incorporó a su sistema de inmunización la vacuna. En 1999 en Cuba, se observó una eficacia global del 99% tras la vacunación a nivel nacional. Actualmente la cobertura de todos los recién nacidos en América Latina es del 81% (16).

En México la vacuna pentavalente, que es la reconstrucción de la vacuna liofilizada contra *H. influenzae tipo b*, DPT y Hepatitis B, se incluyó en el esquema nacional de vacunación en 1999. El esquema que se propuso fue el mismo que se empleaba con la DPT desde los 2, 4 y 6 meses de edad. Durante el primer trimestre después de la introducción de la misma, la cobertura de vacunación en menores de 1 año con el plan completo llegó al 88% (13).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La meningitis es un problema de salud muy frecuente en la población pediátrica, el cual presenta manifestaciones clínicas que pueden ir desde leves hasta muy severas, con complicaciones a corto plazo que pueden ser fatales y a largo plazo que afectan la función y la calidad de vida del paciente. Uno de los agentes causales más frecuentes de esta patología en la edad pediátrica es el *H. influenzae tipo b*, el cual con un tratamiento oportuno puede tener un curso benigno, sin embargo, la mortalidad es considerable si no se atiende oportunamente. Con el advenimiento de la vacuna conjugada contra *H. influenzae tipo b* se observó en varios países del mundo una disminución considerable en la incidencia de este patógeno como agente causal de la meningitis bacteriana, disminuyendo la incidencia de ésta última drásticamente. Así mismo, en México, se observó que a partir de 1999, cuando se incluyó la vacuna en el esquema nacional de vacunación, hubo una disminución importante en la incidencia de meningitis. Desconocemos el impacto que tuvo dicha vacuna en la población pediátrica atendida en el Hospital Infantil Privado de la Ciudad de México, por lo cual realizamos este estudio.

### **De allí surgió la siguiente pregunta:**

*¿Cuál es la frecuencia, manifestaciones clínicas y características microbiológicas de la meningitis en niños en un hospital pediátrico privado de tercer nivel de atención posterior a la introducción de la vacuna contra Haemophilus influenzae (1999)?*

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

1. Conocer la frecuencia, manifestaciones clínicas y microbiológicas de la meningitis en niños en un hospital pediátrico privado de tercer nivel de atención antes y después de la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae*.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la frecuencia de meningitis bacteriana antes y después de la introducción de la vacuna de *Haemophilus influenzae*.
2. Conocer las manifestaciones clínicas de los niños con diagnóstico de meningitis bacteriana antes y después de la introducción de la vacuna de *Haemophilus influenzae*.
3. Reportar los tipos de microorganismos más frecuentemente identificados en niños con meningitis bacteriana antes y después de la introducción de la vacuna de *Haemophilus influenzae*.



## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Tipo del Estudio: Curso Clínico y Pronóstico

Diseño del Estudio: Transversal

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en el Hospital Infantil Privado, el cual es un hospital de tercer nivel de atención médica y de enseñanza e investigación que cuenta con 124 camas censables de las cuales, 7 son para la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) y 20 para la unidad de cuidados neonatales intensivos (UCIN).

Todos los pacientes de edad pediátrica, menores de 18 años, de cualquier sexo, que ingresaron a cualquiera de las áreas del hospital durante el periodo del enero del 1995 hasta agosto del 2004 con diagnóstico de Neuroinfección fueron incluidos en este estudio.

De estos pacientes se seleccionaron aquellos que tuvieron un diagnóstico de Meningitis Bacteriana, confirmada por coagulación y/o cultivo de líquido cefalorraquídeo. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes, a quienes se les descartó el diagnóstico de meningitis durante su estancia hospitalaria y a los que no se logró recuperar información completa.

Se realizó una revisión detallada de los expedientes clínicos de los pacientes con meningitis bacteriana con el propósito de buscar los datos que se utilizaron para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana y los datos sobre la evolución de estos pacientes. Las variables que se estudiaron y sus definiciones se muestran en la siguiente tabla.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	CATEGORÍA
<b>Edad</b>	Edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de infección	Cuantitativa discreta	Meses
<b>Esquema de vacunación</b>	La aplicación de las vacunas correspondientes al esquema nacional de vacunación de acuerdo a su edad y, en caso de tenerlas, las que no estén incluidas en dicho esquema.	Cualitativa nominal.	DPT BCG Sarampión H. Influenzae b Antineumococo
<b>Síndrome febril</b>	Presencia o ausencia de Temperatura axilar mayor de 37.5C	Cualitativa nominal	Si No
<b>Síndrome meníngeo</b>	Presencia de rigidez de nuca, Kerning o Brudzinski.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Síndrome encefálico</b>	Presencia de alteración del estado de conciencia, crisis convulsivas o coma.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Síndrome de hipertensión endocraneana</b>	Presencia o ausencia de vómito, cefalea o edema de papila.	Cualitativa nominal	SI No
<b>Diagnóstico de probabilidad</b>	Diagnóstico establecido en base a las manifestaciones clínicas y características del LCR, sin germen aislado.	Cualitativa nominal	Aspecto Células, polimorfonucleares Glucosa, proteínas, cloruros Tinción de Gram
<b>Diagnóstico de certeza</b>	Diagnóstico confirmado por cultivo, coaglutinación o panel viral	Cualitativa nominal	Tipo de germen
<b>Tratamiento</b>	Antibiótico que recibió el paciente una vez establecido el diagnóstico de meningitis bacteriana.	Cualitativa nominal	Clase de antibiótico
<b>Desenlace neurológico</b>	Presencia o ausencia de complicaciones neurológicas durante el curso clínico de la enfermedad	Cualitativa nominal	Satuts epiléptico Coma, SIHAD* diabetes insípida, hidrocefalia, absceso Higroma
<b>Desenlace final</b>	Si el paciente logró recuperarse del cuadro con o sin secuelas o si se produjo la muerte.	Cualitativa nominal	Vivo sin secuelas Vivo con secuelas Muerto No se sabe

El comportamiento microbiológico de la meningitis bacteriana se analizó durante el periodo comprendido en los nueve años así como, antes y después de la introducción de la vacuna en el programa nacional de vacunación y se comparó la frecuencia de casos de Meningitis por *H.influenzae tipo b*.

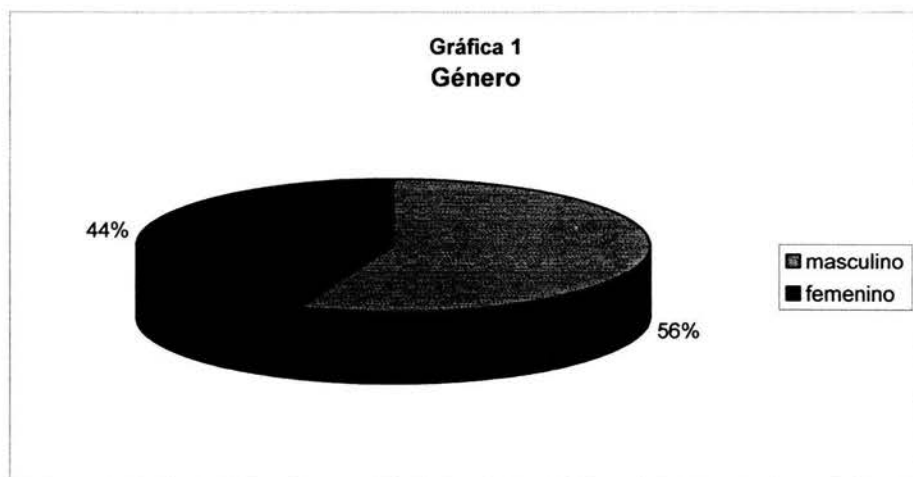
## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva para determinar la frecuencia de los eventos de infección; se utilizó el Programa de Estadística para las Ciencias Sociales (The Statistical Package for the Social Sciences [SPSS]; versión 11.0; CA, USA). Las variables categóricas fueron expresadas en valores crudos y porcentajes. Las variables numéricas fueron expresadas de acuerdo a su distribución y a la prueba de Kolmogorov- Smirnov en mediana (Md) y límites Inter- Quartiles (LIQ 25-75).

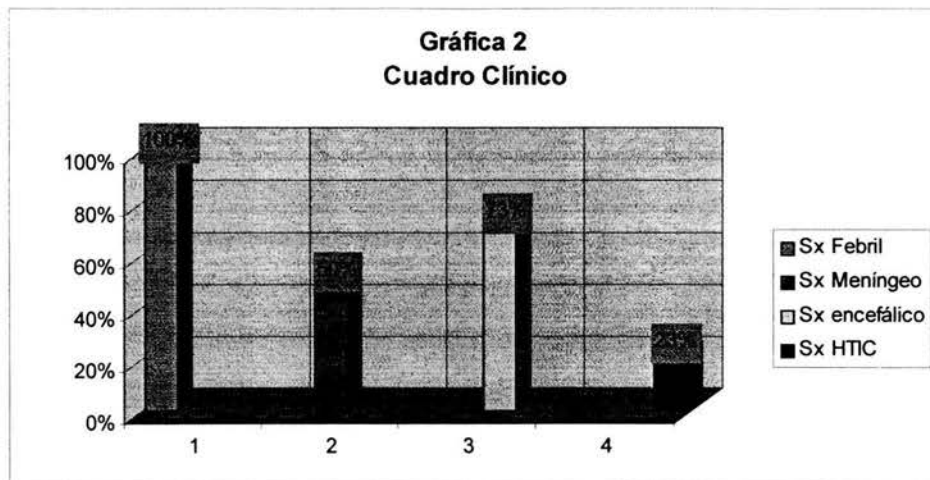
## RESULTADOS

Se revisaron un total de 70 casos que ingresaron en el HIP con diagnóstico de Neuroinfección del periodo comprendido entre enero de 1995 y agosto del 2004. Los diagnósticos que se establecieron después del estudio de cada paciente fueron, los siguientes: meningoencefalitis viral en 34% (n=24 casos); encefalitis viral en 13% (n=9 casos); meningitis bacteriana en 37% (n=26 casos), meningitis micótica en 1.4% (n=1 casos) y meningitis sin germen aislado en 14% (n=10 casos).

La mediana para la edad de los pacientes con diagnóstico de neuroinfección (n=70 casos) fue 13 meses (LIQ<sub>25-75</sub>: 2 semanas a 3 años y 4 meses) y su distribución de acuerdo con el género se muestra en la gráfica 1.



En los 26 casos con meningitis bacteriana, los principales síndromes clínicos que se integraron fueron el síndrome febril y encefálico tal como, se observa en la gráfica 2.



El líquido cefalorraquídeo (LCR) de estos pacientes (n=26 casos) mostró alteraciones celulares y bioquímicas en el 80% de los casos. Desafortunadamente, no se encontró el reporte del LCR en el 20% (n=5 casos). La tinción de Gram fue positiva en el 76.9% de los casos (n=20 casos), el cultivo fue positivo en 88.4% de los pacientes (n=23 casos) y la coagulación fue positiva en el 88.4% (n=23 casos).

En cuanto al esquema de vacunación de dichos pacientes se encontró en el expediente clínico que el 73% (n=19 casos) de los pacientes contaban con la vacuna de DPT (tres dosis), el 65.3% (n=17 casos) con la BCG (una dosis), el 57.3% (n=15 casos) la de sarampión (una dosis), 46.1% (n=12 casos) *H.influenzae tipo b* (tres dosis) y el 3.8% (n=1 caso) con la de neumococo. En dos pacientes se desconocía el esquema de vacunación.

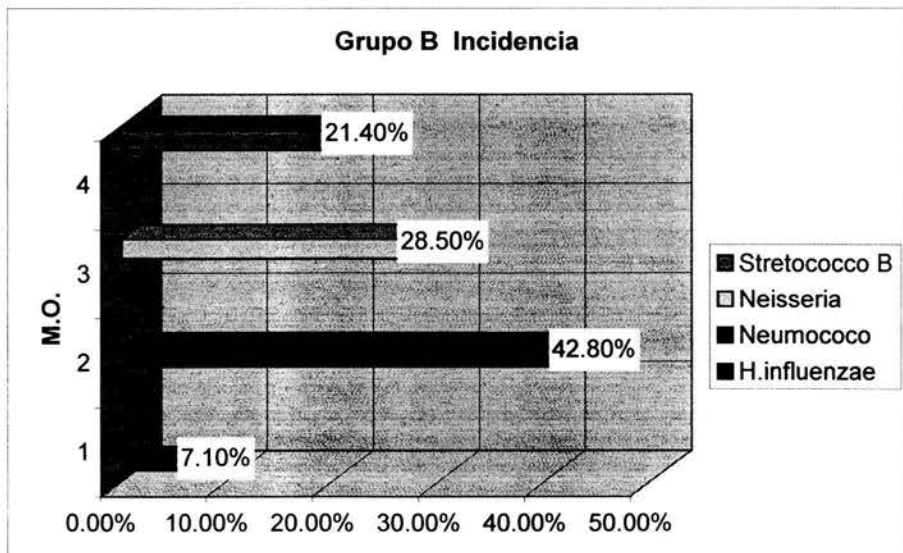
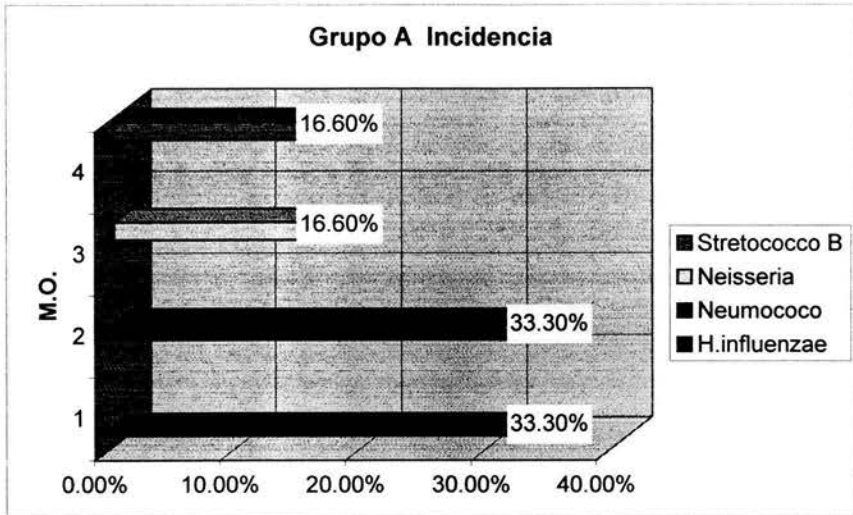
En relación con el esquema de vacunación para *H.influenzae tipo b*, se observó que sólo 3 de los 12 casos (25%) de meningitis bacteriana recibieron la vacuna antes de que ésta se incluyera en el programa nacional de vacunación (año: 1999). Sin embargo, se encontró que después de su introducción 9 de los 14 pacientes con meningitis bacteriana (64.2%) contaban con el antecedente de la vacunación.

El antibiótico que se utilizó más frecuentemente para el tratamiento terapéutico en los 26 casos de meningitis bacteriana fue Ceftriaxona ya que se usó en el 96% (n=25 casos) de los casos, como monoterapia en el 36% (n=9 casos) y combinado con otros antibióticos en 64% (n=16 casos): con Vancomicina en el 26.9% (n=7 casos) y con Amikacina en el 15.3% (n=4 casos) y en el 7.6% (n=2 casos) con Ampicilina, en el 3.8% (n=1 caso) asociado a Meropenem. En 2 casos (7.6%) se utilizó Cefotaxima combinada con Dicloxacilina en 1 caso y en otro caso combinada con Amikacina.

Otros medicamentos que se utilizaron en los pacientes con meningitis bacteriana como terapia coadyuvante fueron la dexametasona en el 88.4% de los casos (n=23 casos) y DFH en 38.4% de los casos (n=10 casos) .

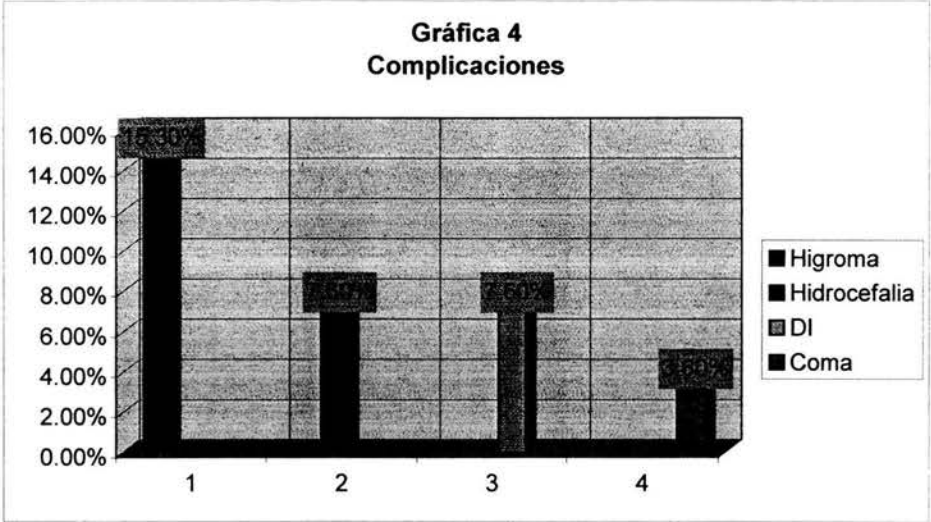
Por otro lado, la frecuencia de los gérmenes causales antes y después de la introducción de la vacuna mostró cambios importantes. (Gráfica 3). En *H. influenzae* tipo b se observó una disminución de casos a partir de la implementación de la vacuna en el programa nacional de vacunación de un 33% hasta un 7%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, en este estudio.

Gráfica 3. Distribución de los gérmenes causales antes y después de la introducción de la vacuna de *H. influenzae* tipo b.





Las complicaciones más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron: higroma, hidrocefalia, diabetes insipida y coma. (Gráfica 4). El 23% de los casos con complicaciones (n=6 casos) ocurrieron en niños con meningitis por Neumococo y en el 3.8% (n=1 caso) por *H.influenzae* tipo b.



El desenlace final más frecuente, en el 76.9% de los casos, fue la mejoría sin secuelas, en 11.5% de los casos muerte (causada en todos los casos por muerte cerebral) y en 11.5% (3 pacientes) se desconoce debido a que fueron trasladados a otras instituciones del sistema de salud.

## DISCUSIÓN

Desde enero de 1995 hasta agosto del 2004 en el Hospital Infantil Privado, 70 niños fueron hospitalizados por datos clínicos de Neuroinfección de etiología a determinar. Entre los diagnósticos que se establecieron, la meningitis bacteriana ocupó el primer lugar (37.1%) durante los nueve años. No se observaron diferencias en cuanto a si los niños fueron del sexo masculino o femenino como se mencionó en otro estudio(16).

La edad promedio de los casos revisados fue de 13 meses de edad, siendo el 69% menores de 2 años de edad. Esto coincide con la literatura ya que reporta que se presenta con mayor frecuencia en menores de 5 años, con un pico máximo de frecuencia entre los 6 y 15 meses de edad (1).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes, clasificadas de acuerdo a síndromes clínicos, fueron el síndrome febril en el 100% de los casos, seguido del síndrome encefálico, caracterizado por alteraciones en el estado de conciencia y crisis convulsivas, síndrome meníngeo, caracterizado por rigidez de nuca, Signo de Kernig y Brudzinski, y en menor frecuencia el síndrome de hipertensión intracraneana, caracterizado por vómito, cefalea y edema de papila.

La mayor frecuencia del síndrome febril se explica debido a que el padecimiento es un proceso infeccioso. Sin embargo, el segundo lugar en frecuencia lo ocupa el síndrome encefálico, lo cual puede ser debido a que este síndrome es más frecuente en pacientes lactantes(16) y en este estudio el 69% de los pacientes eran menores de 2 años. El síndrome meníngeo es más frecuente en niños mayores y adultos y el síndrome de hipertensión intracraneana se observa en casos más graves(16), por lo cual se observa con menor frecuencia en este estudio.

A todos los casos se tomó estudios de citoquímico y citológico del líquido cefalorraquídeo para establecer el posible diagnóstico y para iniciar el tratamiento de acuerdo con el posible agente causal según la edad y los antecedentes del niño. Posteriormente, el tratamiento se continuó o se modificó en base a los resultados del cultivo del líquido cefalorraquídeo (diagnóstico de certeza), que fue positivo casi en el 90% de los casos.

Otro de los hallazgos más importantes en este estudio, es que se confirmó lo reportado en la literatura sobre la disminución en la incidencia de *H. Influenzae tipo b* como agente causal en la meningitis bacteriana, posterior a la introducción de la vacuna contra *H. influenzae tipo b* en el programa nacional de vacunación, en 1999, en México.

El tratamiento más frecuentemente utilizado en los casos revisados en este estudio fue Ceftriaxona como antibiótico de primera elección; la Dexametasona y Difenilhidantoína, en menor frecuencia, se utilizaron como terapia coadyuvante. En la literatura se menciona que el tratamiento de elección es una cefalosporina de 3<sup>a</sup> generación como la Ceftriaxona, y en casos de Neumococo se sugiere agregar Vancomicina al tratamiento (9). En este estudio se observó que, en la mayoría de los pacientes estudiados (96%), la Ceftriaxona fue el tratamiento de elección, utilizándose como monoterapia en un 36% de los casos y asociada a otro antibiótico en un 57.4%, lo cual consiguió la remisión del cuadro, sin secuelas en un 84.6%. Aunque el tratamiento con Dexametasona en la meningitis, aún es controversial, se ha reportado en estudios que reduce la hipertensión intracraneana y disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias en el LCR, además disminuye la mortalidad y la evidencia clínica de secuelas neurológicas(5). Se ha observado más específicamente que mejora el desenlace de pacientes con meningitis por *Neumococo* y *H.influenzae tipo b* (5). En este estudio se utilizó como terapia coadyuvante en un 88.4% de los casos. La Difenilhidantoína se utilizó en un 38.4% de los casos, que se relaciona de manera

aproximada al 46% de pacientes que presentaron crisis convulsivas durante el curso del padecimiento.

Dentro los casos estudiados se encontró que los pacientes que presentaron meningitis bacteriana previo a la introducción de la vacuna contra *H.influenzae tipo b*, representó el 46%, de todos los pacientes con meningitis bacteriana, mientras que los pacientes que la presentaron posterior a la misma representó el 54%, lo cual no muestra una disminución en la incidencia de meningitis bacteriana posterior a la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae tipo b* al esquema nacional de vacunación, al contrario de lo que se reporta en la literatura.(4)

Al analizar la distribución de los gérmenes causales en la meningitis bacteriana, podemos observar un cambio en su epidemiología con la introducción de la vacuna tal y como se mencionó en otro reporte (1). Antes de la introducción de la vacuna en el programa nacional de vacunación en nuestro país, la frecuencia de *H. influenzae tipo b* y *Neumococo* fue semejante y ambos ocuparon el primer lugar. En una revisión de meningitis bacteriana realizada por Spach DH y cols. realizada en Seattle, EU (1) se reportó, en 1986 (previo a la introducción de la vacuna contra *H. influenzae tipo b*) que *H. Influenzae tipo b* fue el principal agente causal de las meningitis bacteriana, en un 44% de los casos, seguido por *S.pneumoniae* con el 18%, *Neisseria meningitidis* con el 14% y *S.agalactiae* o del grupo B con el 6% (1), lo cual fue similar a lo que encontramos en este estudio.

Cuando la vacuna fue implementada en el programa nacional de vacunación en nuestro país, un cambio importante se observó en la frecuencia de *H. Influenzae tipo b* en los casos de meningitis bacteriana del HIP; para el año 2000, su frecuencia disminuyó de 40% a 20% de los casos y en los últimos tres años (2002-2004), ningún caso de *H. influenzae* se reporta en el hospital.

En una revisión realizada en la Universidad de Iowa, EU, en el año 2002, se encontró que previo a la introducción de la vacuna, 1 de cada 200 niños para la edad de 5 años ya había presentado meningitis o enfermedad invasiva por *H.influenzae tipo b* (5). Sin embargo, en los pacientes que se presentaron después de a la vacuna se observa un cambio en cuanto a la distribución de dichos microorganismos, ya que el *S.pneumoniae* ocupa el primer lugar, seguido de *Neisseria meningitidis*, *Streptococco del grupo B*, dejando en cuarto lugar a *H.influenzae tipo b*. Dawson KG, y cols. en Washington, EU, en 1999 realizaron un estudio retrospectivo de 15 años, posterior a la introducción de la vacuna contra *H.influenzae tipo b* en 1985, encontrando, de manera similar a este estudio, una reducción de la incidencia de *H.influenzae tipo b* como agente causal de la meningitis bacteriana, posterior a la introducción de la vacuna, dejando en primer lugar al *S.pneumoniae*, seguido de *Neisseria meningitidis* (4).

Este cambio es atribuido, en la literatura, a la inmunidad que confiere la vacuna contra *Haemophilus influenzae tipo b* (3). En este estudio se encontró que después de la introducción de la vacuna contra *H.influenzae tipo b* al esquema nacional de vacunación, el porcentaje de pacientes vacunados incrementó considerablemente. De esta manera se confirma lo expresado por Gold R. en una revisión realizada en 1999 en cuanto a la epidemiología de la meningitis bacteriana, que menciona que la incidencia de meningitis bacteriana por *H.influenzae tipo b* ha disminuido gracias a la adecuada implementación de programas de vacunación contra *H.influenzae tipo b* (3).

Existen otros factores atribuidos al aumento en la incidencia de *S.pneumoniae* en los últimos años como la resistencia a antibióticos. En una revisión realizada por Coria-Lorenzo JJ y cols., en el Hospital Infantil de México, se atribuye este aumento, a la resistencia a antibióticos como cloranfenicol y penicilina por parte de este agente, que aún son utilizados en algunas instituciones en nuestro país como tratamiento para la meningitis bacteriana (9).

En cuanto a la distribución de los otros gérmenes después de la introducción de la vacuna contra *H.influenzae tipo b* se observaron también cambios importantes, es decir, *S.pneumoniae* ocupa el primer lugar con una incidencia de 43%, seguido por *Neisseria meningitidis* con el 29% y *Streptococco* del grupo B con el 21%, dejando en cuarto lugar a *H.influenzae tipo b* con el 7%. Un estudio retrospectivo de 15 años, posterior a la introducción de la vacuna contra *H.influenzae tipo b* (en 1985) reportó una reducción de la incidencia de *H.influenzae tipo b* en los casos de meningitis bacteriana ocupando el primer lugar *Neumococo*, situación que fue muy similar en nuestro estudio. (4)

La disminución en la incidencia de *H.influenzae tipo b* como agente causal más común de la meningitis bacteriana observado tanto en la literatura como en este estudio tiene un gran impacto en la morbi-mortalidad asociada a dicha enfermedad(14). Se refiere en varios estudios que la meningitis por *H.influenzae tipo b* causaba una mortalidad del 2 al 5% y en 15 a 30% de los sobrevivientes dejaba secuelas neurológicas o sordera (2). En otros estudios se menciona que la meningitis por *H.influenzae tipo b* era la primer causa de retraso mental adquirido, ya que el 20 a 30% de los pacientes quedaban con daño neurológico permanente.(1)

En este estudio las complicaciones que se observaron más frecuentemente fueron Higroma en un 15.3% de los casos, Hidrocefalia en un 7.6%, Diabetes Insípida en una 7.6% y coma en un 3.8%. El desenlace fue fatal en un 11.5% de los casos por muerte cerebral. *S.pneumoniae* fue el responsable del 66% de los casos que presentaron complicaciones y el *H.influenzae tipo b*, solo en 11% de las mismas y en ninguno de los casos, la muerte. La mayoría de las complicaciones ocasionadas por *H.influenzae* ocurrieron en niños que desarrollaron la enfermedad antes de 1999. No obstante, una proporción alta de los casos de meningitis bacteriana, casi el 40%, no recibió la vacuna para *H.influenzae tipo b* a pesar de su implementación en el programa nacional de vacunación, en nuestro país.

Nuestra labor como pediatras es fomentar la aplicación y el cumplimiento adecuado del esquema de vacunación contra *H. influenzae tipo b* en la población de mayor riesgo de infección (niños menores de 5 años) así como, explicar a los padres sobre los beneficios que ofrece la vacuna para la prevención de complicaciones en la meningitis por *H. Influenzae tipo b*.

## CONCLUSIONES

1. La epidemiología de la meningitis bacteriana del Hospital Infantil Privado fue similar a la reportada en la literatura.
2. El efecto de la vacuna contra *H. influenzae tipo b* en otros países y en México, en otras instituciones, fue el mismo que el observado en esta institución, con un efecto positivo en cuanto a la disminución de su incidencia, así como la incidencia de complicaciones y secuelas que la meningitis por este agente causan en la población pediátrica.
3. Es importante fomentar la aplicación de la vacuna, ya que, a pesar de haber incluido dicha vacuna en el esquema nacional de vacunación, el porcentaje de pacientes vacunados no llegó al 100%, como se hubiera esperado.
4. Por lo tanto es importante la difusión de información a los padres en cuanto a los beneficios que esta vacuna ofrece, para que el porcentaje de los niños vacunados aumente y de esta manera la meningitis y enfermedades invasivas por *H.influenzae tipo b* prácticamente desaparezcan.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Spach DH, Jackson LA. Bacterial Meningitis. Clinics 1999 Nov; 17 (4) 711-27
2. Rosenstein NE, Perkins BA. Update on Haemophilus influenzae Serotype b and Meningococcal Vaccines. Pediatr Clin of North Am 2000 April; 47 (2)
3. Gold R. Epidemiology of Bacterial Meningitis. Infect Dis Clin of North Am 1999 Sept; 13 (3)
4. Dawson KG, Emerson JC, et.al. Fifteen Yeas of Experience with Bacterial Meningitis. Pediatr Infect Dis J 1999 Sept; 18 (9) 816-22
5. Bonthius DJ, Karacay B. Meningitis and Encephalitis in Children: An update. Neurol Clin 2002 Nov; 20 (4)
6. Coyle PK. Overview of Acute and Chronic Meningitis. Neurol Clin 1999 Nov; 17 (4) 691-708
7. Frohna JG, Park SM, Gopal S. Diagnosing Bacterial Meningitis After the Haemophilus influenzae Vaccine: Still a Challenge. Arch Pediatr & Adol Med 2001 Dec; 155 (12) 1307-10
8. Roine I, Ledermenn W, Foncea LM, et.al. Randomized trial of four vs. seven days of Ceftriaxone Treatment for Bacterial Meningitis in Children with Rapid initial Recovery. Pediatr Infect Dis J 2000 Mar; 19 (3) 219-22
9. Coria-Lorenzo JJ, Gómez-Barreto D, Morales-Aguirre JJ. Actualidades en el Tratamiento de la Meningitis Bacteriana. Bol Med Hosp. Infant Mex 2000 May; 57 (5) 292-301
10. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbahc A, et.al. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphteria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two, four and six-month-old Chilean infants. Pediatr Infect Dis J 1998 April; 17 (4) 294-304
11. West D, Hesley T, Jonas L, et.al. Safety and immunogenicity of a bivalent Haemophilus influenzae type b/Hepatitis B vaccine in healthy infants. Pediatr Infect Dis J 1997 June; 16 (6) 593-9

12. Nightingale SL. Off-Label Use of Haemophilus Vaccine in Combination With DtaP Vaccine. JAMA 1998 Oct; 280 (13) 1128
13. Confederación Nacional de Pediatría de México. Vacuna Pentavalente. Archivos de Investigación Pediátrica de México. Jul/Sept 1999; 2 (6). Obtenido de [http://www.medinet.net.mx/conapeme/revistas/revista6/conapeme\\_revista6\\_vacuna.htm](http://www.medinet.net.mx/conapeme/revistas/revista6/conapeme_revista6_vacuna.htm).
14. Michaels RH, Ali O. A decline in Haemophilus influenzae type b meningitis. J Pediatr 1993;122:407-9
15. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et.al. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993; 269:221-6
16. González SN; Torales TN, Gómez Barreto D. Infectología Clínica Pediátrica. 7ª Edición. México: Ed. McGraw Hill; 2004
17. Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Vol. I. 4th Ed. México: Ed. WB Saunder Company; 1998
18. Alvarez EP, Palau CJ. Infecciones en Pediatría: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. 2ª Edición. Colombia: Ed. McGraw Hill; 1991
19. Baddour L, Gorbach SL. Therapy of Infectious Diseases. USA: Ed. Saunders; 2003
20. Ruza TF. Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. Vol. II. 3ª Edición. España: Ed Norma-Capitel; 2003