

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

HISTORIA NATURAL DE LA MENINGITIS BACTERIANA:

Antes y después de la vacuna contra

Haemophilus influenzae tipo b.

Manifestaciones clínicas y complicaciones



[Handwritten signature]

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

TESIS



QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

SUBDIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

PRESENTA:

2004

DRA. MANJARI QUINTANAR SOLARES

Manjari Quintanar

[Handwritten signature]

ASESOR: DR. RAÚL CALTENCO SERRANO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 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 DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DEDICATORIA

A Dios, por guiar mi vida.

A mi madre, por el inmenso amor con el que me ha nutrido siempre.

A mi hermana, por su contagiosa alegría.

A todos mis maestros, por interesarse en dejar este mundo mejor de lo que lo encontraron.

A mis amigos, por todos los momentos de cariño.

A toda la gente que he conocido, por que de una u otra manera me han ayudado a ser quien soy.

A los niños del hospital, por su fuerza y su sonrisa.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Manjari Quintanar Solares

FECHA: 6/X/04

FIRMA: Manjari Quintanar

ÍNDICE

	Página
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	2
3. Antecedentes.....	6
4. Planteamiento del problema.....	7
5. Justificación.....	7
6. Objetivos.....	8
7. Hipótesis.....	8
8. Material y métodos.....	8
9. Resultados.....	16
10. Discusión.....	26
11. Conclusiones.....	30
12. Referencias.....	31

INTRODUCCIÓN

Históricamente la meningitis bacteriana tenía su pico de mayor presentación en la edad pediátrica en los primeros 18 meses de la vida donde ocurría alrededor del 80% de los casos de meningitis bacteriana. Alrededor del 70-80% de los casos eran debidos a *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*) y con el advenimiento de la vacuna conjugada contra esta bacteria la proporción de casos por esta bacteria cayó dramáticamente. En la actualidad la mayoría de los casos de meningitis bacteriana son causados por *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) para el cual hasta el momento se promueve una vacuna conjugada. La historia natural de la meningitis bacteriana fue establecida con base en la mayoría de los casos que dominaban la casuística, es decir, aquellos causados por *Hib*. Sin embargo, no se ha descrito en México si las complicaciones en ambos grupos de casos, es decir, aquellos causados por *Hib* y *Sp*, pudieran tener complicaciones diferentes. Con base en lo anterior, es posible que las complicaciones observadas en la meningitis causada por cada una de estas bacterias pueda tener diferencia en cuanto a manifestaciones clínicas en su inicio y en el tipo de complicaciones que presentan. Este estudio pretende documentar dichas diferencias en la experiencia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG).

MARCO TEÓRICO

La meningitis bacteriana es la inflamación de las meninges que rodean al cerebro y la médula espinal causada por un agente bacteriano. La definición de inflamación del sistema nervioso central (SNC) incluye tres patologías que generalmente son clínicamente indistinguibles: la meningitis, encefalitis y meningoencefalitis.^{1,2} El diagnóstico se hace ante un cuadro clínico y un citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) sugerente, así como el aislamiento del agente etiológico en cultivo de LCR.

En la patogenia de la meningitis se explica que ésta se da generalmente tras la invasión del microorganismo causal que coloniza las mucosas, hacia el torrente sanguíneo. El microorganismo penetra la barrera hemato-encefálica a través de los plexos coroideos y los capilares cerebrales, llegando así al espacio subaracnoideo.³ En recién nacidos generalmente los gérmenes se obtienen de las secreciones intestinales y genitourinarias de la madre. En los lactantes y niños mayores, los gérmenes causales generalmente colonizan la nasofaringe, y una infección viral de vías aéreas superiores puede preceder la invasión al torrente sanguíneo en algunos casos. Otro mecanismo de entrada es la extensión directa de la infección en senos paranasales u oído medio hacia las meninges. En los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) que se acompañan de fractura y fístula de LCR puede darse meningitis por *Streptococcus pneumoniae* (Sp). Asimismo, las bacterias pueden ser inoculadas al LCR a través de defectos congénitos de la dura madre, tras la realización de cirugías en SNC, o por heridas penetrantes.⁴ Al penetrar el microorganismo al espacio subaracnoideo, produce un gran proceso inflamatorio con la subsecuente presencia de leucocitos de predominio polimorfonuclear (PMN) en LCR. El daño neurológico secundario no es debido a la bacteria en sí, sino a la respuesta inflamatoria que monta el huésped ante la bacteria y sus productos.⁵

El cuadro clínico comprende la presencia de uno o más de los siguientes síndromes: síndrome infeccioso, síndrome encefálico, síndrome meníngeo, síndrome de hipertensión intracraneana, síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica (SRIS), y datos de focalización neurológica (afección de pares craneales, hiperreflexia, signo de Babinsky positivo, etc.). El síndrome infeccioso se caracteriza por fiebre que se acompaña de taquicardia y taquipnea; el síndrome encefálico se caracteriza por alteración del estado de alerta (somnolencia, estupor, delirio, coma), crisis convulsivas, irritabilidad e hipertensión; el síndrome meníngeo se caracteriza por rigidez de nuca, signos de Kernig, Brudzinski cefálico y contralateral positivos; el síndrome de hipertensión intracraneana se caracteriza por cefalea, vómitos, papiledema, triada de Cushing (bradicardia, bradipnea e hipertensión arterial sistémica), y fontanela abombada en lactantes.⁶ El SRIS se caracteriza por fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, hipocarbica, leucocitosis y bandemia.⁷ Al realizar biometría hemática puede encontrarse leucocitosis, trombocitopenia y bandemia.

El estándar diagnóstico es el aislamiento bacteriano en cultivo de LCR^{2,8}, pero ya que el diagnóstico debe establecerse de inmediato, el análisis del citoquímico cefalorraquídeo orienta hacia el diagnóstico. Con base a lo observado en LCR de pacientes no infectados, se ha establecido que es anormal encontrar >1 PMN/mm³. En pacientes mayores de 4 semanas de edad se considera anormal encontrar >6 leucocitos/mm³, y el encontrar un predominio de PMN $>50\%$ se asocia a meningitis bacteriana. Hipogluorraquia <40 mg/dL en mayores de 2 meses de edad también es un hallazgo que se asocia a meningitis bacteriana. La hiperproteinorraquia >40 mg/dL en mayores de 4 semanas de edad se encuentra hasta en un 93% de los casos.^{2,8} Se ha reportado un mayor riesgo de secuelas neurológicas en los casos de *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*), cuando en estos se presentan niveles extremadamente altos de pleocitosis e hiperproteinorraquia, así como si se presentan niveles extremadamente bajos de hipogluorraquia.⁹ Se pueden observar bacterias a la tinción de Gram de LCR hasta en un 90% y en escolares esto disminuye a un 50%.^{2,8} Hay pruebas inmunológicas como la coaglutinación en LCR que nos pueden orientar hacia la etiología bacteriana; generalmente identifica casos de *Sp*, *Hib*, *Neisseria meningitidis* (*Nm*), *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo B (*SGB*) y *Escherichia coli* (*E coli*) K1. Entendiendo la patogenia de la enfermedad, se

explica que el germen pueda aislarse en cultivo de LCR o de sangre periférica. El aislamiento en LCR puede lograrse hasta en un 50-85% de los casos.⁴

La etiología de la meningitis bacteriana varía de acuerdo al grupo de edad.^{2,4,6} En recién nacidos (0 a 4 semanas de vida) se describe que la mayoría de los casos se debe a enterobacterias (*E coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*), *SGB*, y *Listeria monocytogenes*, aunque estos dos últimos agentes no son comunes en México. En los pacientes de 4 semanas a 3 meses de edad (conocido como período gris) se incluyen las bacterias del grupo anterior y las presentes en los pacientes de 3 meses a 5 años de edad. La etiología predominante de los 3 meses a 5 años de edad en países con vacunación universal contra *Hib*, es *Nm* y *Sp*; en México es raro encontrar *Nm* y aun hay casos esporádicos causados por *Hib*. En mayores de 5 años y adolescentes predomina *Sp* y *Nm*, pero como ya se mencionó, en México *Nm* no es común. En los primeros meses de vida, los niños se encuentran protegidos por anticuerpos maternos contra *Hib*, y a partir de los 3 años de edad se desarrolla inmunidad natural contra este agente. Por tanto, el riesgo de meningitis por *Hib* va en relación a la falta de inmunización en menores de 4 años.⁴

Las complicaciones de la meningitis bacteriana se dividen de acuerdo al tiempo de evolución en que se presentan: fase aguda o inmediata (primeras 72 horas de evolución), fase mediata (después de 72 horas a siete días de evolución), y fase tardía (después de siete días de evolución).⁶ Las secuelas son aquellas complicaciones que persisten por más de un año. Dentro de las complicaciones inmediatas se encuentran: edema cerebral, hipertensión intracraneana, desequilibrio ácido-base, desequilibrio hidroelectrolítico, trombosis del seno venoso, secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), diabetes insípida, infarto cerebral, hemorragia intracraneana, sangrado de tubo digestivo, coagulación intravascular diseminada (CID), crisis convulsivas, estado epiléptico, sepsis severa, choque séptico, y muerte cerebral. En la fase mediata podemos encontrar: higroma y empiema subdurales, hidrocefalia obstructiva, ventriculitis, hipoacusia, disminución de la agudeza visual, absceso cerebral, neumonía, y artritis. Dentro de las complicaciones tardías se encuentran:

absceso y atrofia cerebrales, epilepsia, retraso en desarrollo psicomotor (mental, lenguaje o motor), hemiparesia, paraparesia, cuadriparesia, ceguera, sordera y otros tipos de déficit neurológico (encefalopatía, afasia motora, alteración conductual). Se describe presencia de crisis convulsivas (en fase inmediata) en 20-30% de los pacientes, SIHAD en 30-60%, higroma subdural en 20-30%, empiema subdural en 1%.^{3,15} Los pares craneales se afectan por atravesar el espacio subaracnoideo, y los más comúnmente afectados son el 2°, 3°, 6°, 7° y 8° par. Se describe hipoacusia transitoria o permanente en 5-30%. En general, las secuelas auditivas y neurológicas se presentan en un 10-30% de los sobrevivientes. La mortalidad informada en la literatura es de un 10%.^{2,4}

El tratamiento se establece inicialmente de manera empírica tomando en cuenta los gérmenes habituales según la edad del paciente. Una vez que se aísla al germen se continua el manejo basado en la sensibilidad de éste. Actualmente se recomienda el siguiente esquema empírico (todos los antibióticos a dosis meníngeas): recién nacido y período gris manejo con ampicilina+cefotaxima; de 3 meses a 5 años manejo con cefotaxima; mayores de 5 años manejo con cefotaxima+vancomicina.^{4,6} Esta última recomendación es con base en el surgimiento de cepas de *Sp* resistentes a penicilina. Para disminuir las complicaciones y secuelas de meningitis bacteriana en pacientes mayores de 4 semanas, se ha establecido el beneficio de la aplicación de dexametasona antes o junto con la primera dosis de antibióticos.^{4,10} En un meta-análisis de 1997 se sugiere que en países en vías de desarrollo la dexametasona también disminuye la mortalidad por meningitis bacteriana.¹⁰

La manera más efectiva de prevenir la meningitis bacteriana es a través de la vacunación. En 1987 en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se implementó la vacunación contra *Hib* a partir de los 18 meses de edad, y en 1990 se aplicó a partir de los 2 meses de edad. Esta acción disminuyó la incidencia de meningitis por *Hib* en un 82% en el período observado de 1985 a 1991.¹¹ Antes de la vacunación, en EUA se atribuía el 60% de los casos de meningitis bacteriana en menores de 12 meses a *Hib*, y a partir de la vacunación la etiología principal en niños de 3 meses a 3 años es *Sp* y *Nm*. En EUA, la mortalidad por

Hib es del 5%, con secuelas en un 15%; la mortalidad por *Sp* es del 10%, con secuelas en un 25-30%.² En México, estudios realizados de 1980 a 1990, atribuían a *Hib* un 43-69% de la etiología de meningitis bacteriana, y a *Sp* un 14-24%.¹² Actualmente *Sp* constituye un factor de riesgo para secuelas o muerte por meningitis bacteriana.¹³ La vacuna contra *Hib* estuvo disponible en México a partir de 1991, pero al alcance de pocos sectores de la población; fue hasta Enero de 1999 que se incluyó oficialmente en el esquema nacional de vacunación.¹⁴ Antes de la implementación de la vacuna contra *Hib*, en México las secuelas de meningitis en general se describían como sordera en 34% y ceguera en 16%; y en toda Latinoamérica se describía mortalidad por *Hib* en un 5%.¹²

ANTECEDENTES

La meningitis bacteriana se presenta principalmente en menores de 18 meses de edad dejando como secuelas principales sordera y déficit neurológico. Anteriormente la etiología principal era *H. influenzae* tipo b, pero desde 1999 en que se incluyó la vacuna contra *Hib* en el esquema nacional de salud mexicano la etiología principal es *S. pneumoniae* (datos no publicados). No se cuentan con fuentes nacionales que comparen la frecuencia de *Hib* antes y después de la introducción de la vacuna contra *Hib*. El registro obligatorio de dichos casos en las instituciones de salud a nivel nacional se estableció a partir de 1998, fecha cercana a la introducción de la vacuna en cuestión. En Estados Unidos se inició la vacunación contra *Hib* desde 1987 (niños mayores de 18 meses) y 1990 (niños mayores de 2 meses); para 1991 la disminución de la incidencia de meningitis por *Hib* atribuible a la vacunación fue marcada.^{11,15-17} Desde entonces, en estudios norteamericanos la meningitis por *S. pneumoniae* tiene un peor pronóstico. A nivel internacional existen estudios que describen secuelas y mortalidad, tomando en cuenta el agente etiológico.¹⁸⁻²⁰ A nuestro conocimiento, ni en México ni fuera de él, hay reportes donde se comparen las complicaciones de fase inmediata y

mediata de meningitis bacteriana causadas por cada uno de estos dos agentes. En México no se ha documentado la diferencia en complicaciones por meningitis bacteriana de acuerdo a su agente etiológico, ni si existe una diferencia en dichas prevalencias desde la introducción de la vacuna contra *Hib* en los pacientes que son referidos a un hospital de tercer nivel de atención con diagnóstico de meningitis bacteriana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde que inició la aplicación de la vacuna contra *Hib* en México ¿ha disminuido la morbi-mortalidad por meningitis bacteriana en niños mayores de 4 semanas de edad, en el HIMFG? Tomando en cuenta que la mayoría de los casos de meningitis bacteriana antes de la vacuna contra *Hib* eran causados por *Hib* y después por *Sp*, ¿cuál es la diferencia entre las manifestaciones clínicas y complicaciones presentadas por cada bacteria?

JUSTIFICACIÓN

Dentro de la atención de los pacientes con meningitis bacteriana se evalúa la presencia de complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente al momento de su ingreso, así como secuelas incapacitantes. En México no se conoce si debido al cambio en la etiología de esta enfermedad se ha dado un cambio en la frecuencia de dichas complicaciones y secuelas, dado que a partir de la introducción de la vacuna contra *Hib* el microorganismo predominante es *Sp*. La justificación de este estudio es conocer si la proporción de pacientes que son referidos a un hospital de tercer nivel de atención pediátrica en la Ciudad de México, con diagnóstico de meningitis bacteriana, han tenido un cambio en el porcentaje de complicaciones y secuelas en función del cambio en la proporción del agente causal.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la prevalencia de manifestaciones y complicaciones de la meningitis por *H. influenzae* tipo b contra *S. pneumoniae*, antes y después del inicio de la vacunación contra *Hib* en México, en pacientes que son referidos al HIMFG mayores de 4 semanas de edad, en el período de 1993 a 2003.

Objetivos específicos

1. Describir la prevalencia de manifestaciones, etiología y complicaciones de la meningitis bacteriana en la población y período de tiempo establecido.
2. Comparar la prevalencia de la etiología de meningitis bacteriana del período pre-vacuna y post-vacuna.
3. Comparar la prevalencia de manifestaciones y complicaciones de meningitis por *Hib* contra meningitis por *Sp*.
4. Comparar la prevalencia de manifestaciones y complicaciones de meningitis bacteriana del período pre-vacuna y post-vacuna.
5. Establecer si las diferencias encontradas son estadísticamente significativas.

HIPÓTESIS

Existe diferencia en la prevalencia de las manifestaciones y complicaciones por meningitis bacteriana en un período post-vacuna contra *Hib*, comparado con un período pre-vacuna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de los pacientes ingresados al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con el diagnóstico de meningitis bacteriana en el período de Enero-1993 a Diciembre-2003.

Criterios de inclusión:

-Pacientes con inicio de síntomas después de las 4 semanas de vida y antes de los 18 años de edad.

-Diagnóstico de meningitis bacteriana con base en cualquiera de los siguientes:

(a) datos clínicos de meningitis y citoquímico de LCR anormal sugerente (más de 6 células/mm³ con predominio de PMN >50%), con o sin aislamiento e identificación de alguna bacteria por cultivo positivo de sitio estéril (sangre periférica o LCR), o prueba de coagulación positiva para alguno de los cinco agentes que identifica.

(b) datos clínicos de meningitis, con citoquímico de LCR no sugerente, pero con aislamiento e identificación de la bacteria causal a partir del cultivo de LCR..

-Expediente completo

Criterios de exclusión:

-Malformación congénita del sistema nervioso central

-Antecedente de cirugía en sistema nervioso central

-Adquisición de meningitis bacteriana nosocomial

-Inmunocompromiso (pacientes tratados con quimioterapia u otros inmunosupresores, pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), u otra inmunodeficiencia)

-Diagnóstico de meningitis tuberculosa

-Absceso cerebral por herida penetrante

Se buscó en la base de datos del Departamento de Bioestadística del HIMFG los casos que entraran en la clasificación de "Neuroinfección" (la cual incluye meningitis, encefalitis, mielitis, ventriculitis, aracnoiditis, etc.) en el período establecido y en el rango de edades especificadas. Se encontraron 78 expedientes de pacientes que reunían los criterios de inclusión en 353 expedientes revisados. De los 78 pacientes seleccionados, se recolectaron los datos descritos en el expediente sobre manifestaciones clínicas, reportes de laboratorio y complicaciones de acuerdo al tiempo de evolución. Se verificó si se

había aplicado esteroide antes de la primera dosis de antibióticos. Debido a que está descrito que la administración oral de antibióticos previa a la toma de LCR difícilmente modifica el reporte del citoquímico,^{2,21} no se tomó en cuenta este antecedente.

En el análisis de complicaciones tardías e hipoacusia se excluyeron aquellos pacientes con desarrollo psicomotor anormal, patología neurológica previa, y aquellos que no acudieron a seguimiento o fallecieron. No fue posible valorar secuelas ya que la mayoría de los pacientes no tuvieron seguimiento con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) a un año de alta.

Se analizaron las diferencias de prevalencias por medio de χ^2 de Pearson, utilizando *SPSS 11.0*. Evidentemente se aplicó la χ^2 a cada una de las manifestaciones y complicaciones por separado para realizar el análisis.

Definición operativa de las variables

a. Características de la población

Variable	Definición	Escala de medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso	Meses de edad
Sexo	Fenotipo sexual observado por el personal médico	Masculino o femenino
Fecha de ingreso	Fecha en que se hospitalizó al paciente	Por categorías: antes del 1-ene-99 ó a partir del 1-ene-99
Vacunación	Aplicación de las vacunas correspondientes a la edad del paciente según el esquema nacional de vacunación vigente al ingreso del paciente, según lo referido por el familiar y observado por el personal médico	1. Completa o incompleta 2. Muestra o no muestra cartilla de vacunación
Desarrollo psicomotor	Adquisición de piedras angulares del desarrollo para la edad, según lo referido por el familiar y lo observado por el personal médico	Normal o anormal
Antecedente de patología neurológica o auditiva	Historia de patología neurológica o auditiva adquirida antes del ingreso, según lo referido por el familiar o el expediente	Presente o ausente
Antecedente de TCE	Historia de TCE, según lo referido por el familiar	Presente o ausente
Esteroides	Aplicación de dexametasona antes de la primera dosis de antibióticos a dosis meníngeas	Presente o ausente

b. Manifestaciones clínicas

Variable	Definición	Escala de medida
Otro foco infeccioso	Manifestaciones concomitantes de infección en otro sistema, según el diagnóstico referido en el expediente	1. Presente o ausente 2. Tipo: Infección de vías aéreas superiores, infección de vías aéreas inferiores, diarrea, o más de dos focos.
Fiebre	Elevación anormal de la temperatura corporal, según lo referido por el familiar u observado por el personal médico	Presente o ausente
Alteración del estado de alerta	Alteración del estado de alerta según lo referido por el familiar u observado por el personal médico (desde somnolencia hasta coma)	Presente o ausente
Crisis convulsivas	Contracción muscular involuntaria, repetitiva, estereotipada causada por descargas eléctricas anormales del cerebro, según lo referido por el familiar u observado por el personal médico	Presente o ausente
Irritabilidad	Cambio en estado de ánimo, con tendencia fácil al llanto, según lo referido por el familiar u observado por el personal médico	Presente o ausente
Cefalea	Dolor de cabeza, según lo referido por el paciente o el familiar	Presente o ausente
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Presencia de taquicardia y taquipnea (por arriba de las percentilas de signos vitales para la edad) en ausencia de fiebre, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Hipertonía	Aumento generalizado del tono muscular (se incluye espasticidad y rigidez), según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Irritación meníngea	Presencia de rigidez de nuca, signo de Kernig, o signo de Brudzinski, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Vómito	Expulsión violenta del contenido gástrico, según lo referido por el familiar u observado por el personal médico	Presente o ausente
Papiledema	Edema del disco óptico según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Fontanela abombada	Abombamiento anormal de la fontanela anterior en pacientes que aun la tienen abierta, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Triada de Cushing	Presencia concomitante de bradicardia, bradipnea e hipertensión arterial (en base a las percentilas para la edad), según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Otros datos de focalización	Hallazgos anormales en la exploración neurológica que traducen daño de ciertas zonas del sistema nervioso central, según lo observado por el personal médico (lesión de pares craneales, signo de Babinsky, hiperreflexia, alteración del habla, disfunción del tallo, hiporreflexia, paresia de extremidades, síndrome cerebeloso)	Presentes o ausentes

c. Complicaciones inmediatas: presentación en las primeras 72hrs de evolución.

Variable	Definición	Escala de medida
Edema cerebral	Imagen sugestiva de edema cerebral, según lo observado por el personal médico en una tomografía axial computada (TAC) de cráneo	Presente o ausente
Hipertensión intracraneana	Aumento en la presión intracraneana (PIC), según lo observado por el personal médico (por medición invasiva de la PIC o por clínica ante la presencia de triada de Cushing)	Presente o ausente
Desequilibrio ácido-base	Alteración en los valores normales de bicarbonato o presión de dióxido de carbono séricos, según lo observado por el personal médico	1. Presente o ausente 2. Tipo: acidosis metabólica, acidosis respiratoria, alcalosis metabólica, alcalosis respiratoria
Desequilibrio hidroelectrolítico	Alteración en los valores normales de electrolitos séricos y/o urinarios, sin ser secundarios a insuficiencia renal aguda o crónica, según lo observado por el personal médico.	1. Presente o ausente 2. Tipo: hiponatremia, hipernatremia, hipocalcemia, hipokalemia, hiperkalemia, diabetes insípida, secreción inapropiada de hormona antidiurética, o más de dos alteraciones.
Trombosis del seno venoso	Imagen sugestiva de trombosis del seno venoso, según lo observado por el personal médico en una TAC de cráneo	Presente o ausente
Infarto cerebral	Imagen sugestiva de infarto cerebral, según lo observado por el personal médico en una TAC de cráneo	Presente o ausente
Hemorragia intracraneana	Imagen sugestiva de hemorragia intracraneana, según lo observado por el personal médico en una TAC de cráneo	Presente o ausente
Sangrado de tubo digestivo	Presencia de sangre (fresca o en pozos de café) en vómitos o a través de sonda nasogástrica, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Coagulación intravascular diseminada	Datos clínicos de sangrado, con prolongación de los tiempos de coagulación, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Estado epiléptico	Crisis convulsivas durante 30 minutos o más, o tres crisis en ese lapso de tiempo, sin recuperación del estado de alerta, según lo referido por el familiar u observado por el personal médico	Presente o ausente
Sepsis severa	Hipotensión arterial secundaria a sepsis, que revierte con cargas de soluciones cristaloides, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Choque séptico	Hipotensión arterial secundaria a sepsis, que amerita tratamiento con aminas, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Muerte cerebral	Dos reportes consecutivos de electroencefalograma (EEG) con silencio eléctrico, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente

d. Complicaciones mediatas: presentación entre las 72hrs y 7 días de evolución.

Variable	Definición	Escala de medida
Higroma subdural	Colección líquida estéril subdural, detectada por imagen sugestiva en TAC de cráneo, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Empiema subdural	Colección purulenta subdural, confirmada por punción y citoquímico de la misma	Presente o ausente
Hidrocefalia obstructiva	Obstrucción al flujo normal del LCR, que haya ameritado derivación del mismo	Presente o ausente
Ventriculitis	Presencia anormal de leucocitos en LCR obtenido por punción ventricular	Presente o ausente
Hipoacusia	Disminución del nivel de audición, según lo observado por el personal médico, en ocasiones confirmado por potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) o audiometría	Presente o ausente
Absceso cerebral	Imagen sugestiva de absceso cerebral en TAC de cráneo, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Disminución de la agudeza visual	Disminución de la agudeza visual, según lo observado por el personal médico, en ocasiones confirmado por potenciales evocados visuales (PEV)	Presente o ausente
Neumonía	Diagnóstico de neumonía que no se presentaba al ingreso, según lo reportado en el expediente	Presente o ausente
Artritis	Diagnóstico de artritis que no se presentaba al ingreso, según lo reportado en el expediente	Presente o ausente

e. Complicaciones tardías: presentación a partir de 7 días de evolución

Variable	Definición	Escala de medida
Atrofia cerebral	Imagen sugestiva de atrofia cerebral en TAC de cráneo, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Crisis convulsivas	Crisis convulsivas que ameritaron manejo anticonvulsivo al egreso	Presente o ausente
Retraso en el desarrollo psicomotor	Pérdida de habilidades o falta de adquisición de las mismas, en el aspecto motor, mental o de lenguaje, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Parálisis de pares craneales	Falta de recuperación de la lesión a pares craneales al egreso, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Hipotonía	Disminución del tono muscular generalizado, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Alteración conductual	Alteración en la conducta normal, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Alteración en la mecánica de la deglución	Alteración en la mecánica de la deglución, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Encefalopatía	Diagnóstico de encefalopatía en base a reporte de EEG con disfunción, o a diagnóstico clínico por el personal médico	Presente o ausente
Hemiparesia	Alteración en función sensitiva o motora de hemicuerpo derecho o izquierdo, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Cuadriparesia	Alteración en función sensitiva o motora de las 4 extremidades, según lo observado por el personal médico	Presente o ausente
Ceguera	Último reporte de PEV anormal tras egreso	Presente o ausente
Sordera	Último reporte de PEATC o audiometría anormal tras egreso	Presente o ausente

f. Biometría hemática

Variable	Definición	Escala de medida
Leucocitosis	Elevación de la cuenta total de leucocitos en sangre periférica por arriba de rangos normales para la edad	Presente o ausente
Bandemia	Elevación del porcentaje de bandas en sangre periférica $\geq 10\%$	Presente o ausente
Trombocitopenia	Disminución de la cuenta total de plaquetas en sangre periférica por debajo de rangos normales para la edad	Presente o ausente

g. Citoquímico de LCR

Variable	Definición	Escala de medida
Hipogluorraquia	Glucosa en LCR <40mg/dL	Presente o ausente
Hiperproteíorraquia	Proteínas en LCR >40mg/dL	Presente o ausente
Pleocitosis	Elevación de leucocitos en LCR >6 células/mm ³	Por categorías: ≤400 células/mm ³ ó >400células/mm ³
Gram	Visualización de bacterias a la tinción de Gram en LCR	Positivo, negativo o no se realizó
Coaglutinación	Prueba inmunológica en LCR	1. Positiva, negativa o no se realizó 2. Agente identificado: <i>Sp, Hib, Nm, SGB, E coli</i>

h. Forma de aislamiento de la bacteria

Variable	Definición	Escala de medida
Hemocultivo	Cultivo de sangre periférica	1. Positivo, negativo o no se realizó 2. Agente aislado: <i>Sp, Hib, Nm, SGB, E coli, S milleri, S pyogenes</i>
Cultivo de LCR	Cultivo de LCR obtenido por punción lumbar o ventricular	1. Positivo, negativo o no se realizó 2. Agente aislado: <i>Sp, Hib, Nm, SGB, E coli, S milleri, S pyogenes</i>

i. Casos de meningitis bacteriana

Variable	Definición	Escala de medida
Caso de meningitis bacteriana	Caso que cumpla con los criterios de inclusión	1. Frecuencia de casos 2. Por agente identificado: sin germen identificado, <i>Sp, Hib, Nm, SGB, E coli, S milleri, S pyogenes</i>
Caso de meningitis por <i>Sp</i>	Caso de meningitis bacteriana con aislamiento en sitio estéril de <i>Sp</i> y/o prueba de coaglutinación positiva para <i>Sp</i>	Frecuencia de casos
Caso de meningitis por <i>Hib</i>	Caso de meningitis bacteriana con aislamiento en sitio estéril de <i>Hib</i> y/o prueba de coaglutinación positiva para <i>Hib</i>	Frecuencia de casos

RESULTADOS

Resultados globales

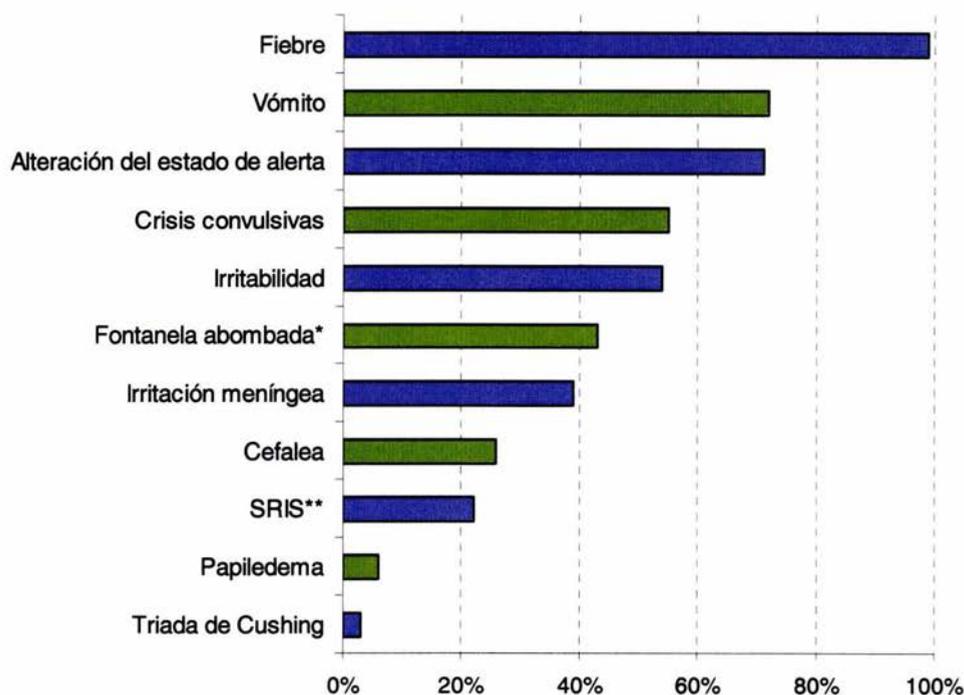
Los resultados se basan en 78 niños con diagnóstico de meningitis bacteriana: 46 (59%) masculinos; 60 (77%) menores de 3 años; edad media de 29±41 meses (rango 1 mes a 17 años), mediana de 10 meses. Sólo 49 (63%) referían esquema de vacunación completo para la edad, y de éstos sólo 9 casos mostraron su cartilla de vacunación. En 10 (13%) casos se contaba con antecedente de traumatismo craneoencefálico (TCE) reciente. Se determinó el germen causal por cultivo o coagulación en 51 (65%) casos, identificando a *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) en 24 (47%) casos, *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*) en 21 (41%) casos, *Neisseria meningitidis* en 2 (4%) casos, *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo B en 1 (2%) caso, *Streptococcus pyogenes* en 1 (2%) caso, *Streptococcus milleri* en 1 (2%) caso, y *Escherichia coli* en 1 (2%) caso. No se identificó al germen causal por coagulación o cultivo en 27 (35%) casos. En la Tabla 1 se muestra la prevalencia del germen causal por grupo de edad. El 60% de los casos con antecedente de TCE reciente tuvieron aislamiento de *Sp* en cultivo de LCR ($p < 0.05$). De los 78 casos, se identificó al germen causal: en cultivo de LCR en 37 (47%) y sólo a 2 (3%) no se les realizó; en hemocultivo periférico en 17 (22%), y a 21 (27%) no se les realizó éste; prueba de coagulación en 28 (36%) y no se les realizó a 34 (44%).

Tabla 1. Etiología de meningitis bacteriana por grupo de edad(No. casos/porcentaje)

Edad	<i>Sp</i> *	<i>Hib</i> *	<i>SGB</i> *	<i>S pyog</i> *	<i>E coli</i> *	<i>Nm</i> *	<i>S milleri</i> *	Total
1-3 meses	1(20%)	2(40%)	1(20%)	0	1(20%)	0	0	5(10%)
4-36 meses	16(44%)	18(50%)	0	0	0	2(6%)	0	36(70%)
3-5 años	3(75%)	1(25%)	0	0	0	0	0	4(8%)
>5 años	4(67%)	0	0	1(16.5%)	0	0	1(16.5%)	6(12%)
Total	24(47%)	21(41%)	1(2%)	1(2%)	1(2%)	2(4%)	1(2%)	51(100%)

**Sp* *Streptococcus pneumoniae*, *Hib* *Haemophilus influenzae* tipo b, *SGB* *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo B, *S pyog* *Streptococcus pyogenes*, *E coli* *Escherichia coli*, *Nm* *Neisseria meningitidis*, *S milleri* *Streptococcus milleri*

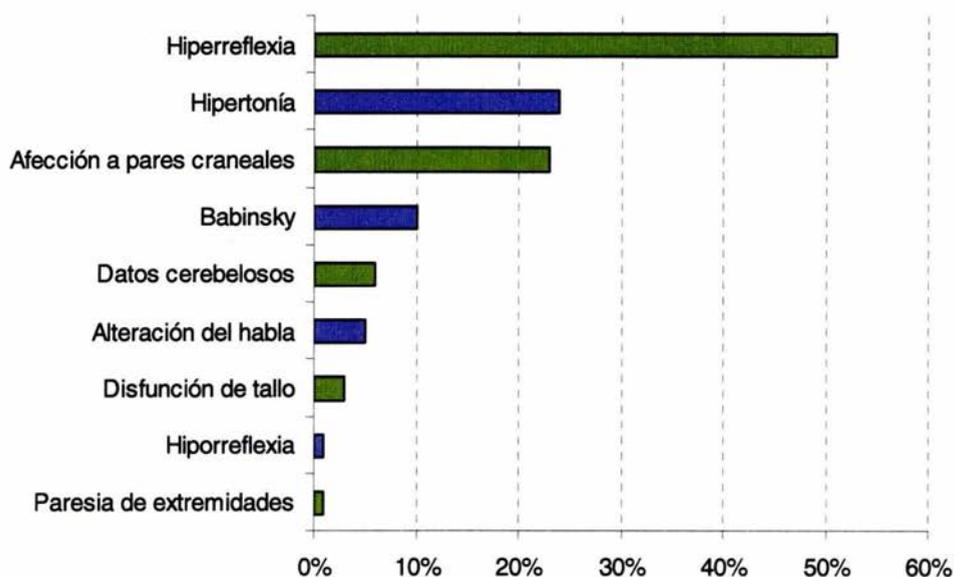
De todos los casos, 68 (87%) tenían por lo menos otro foco infeccioso concomitante, de los cuales 45 (66%) tenían un foco más, 19 (28%) tenían 2 focos más, y 4 (6%) tenían 3 focos más. De los casos con otro foco infeccioso, 40 (59%) tenían sólo infección de vías aéreas superiores (IVAS), y 10 (15%) tenían IVAS y diarrea concomitantemente. Las prevalencias de manifestaciones clínicas de todos los casos se muestran en las Gráficas 1 y 2. De los exámenes paraclínicos en sangre periférica a su ingreso, 34 (44%) presentaron leucocitosis; 20 (26%), bandemia; y 13 (17%), trombocitopenia. En el citoquímico de LCR, 50 (64%) presentaron hipogluorraquia; 68 (87%), hiperproteorraquia; 40 (51%) tenían más de 400 células; y de los 71 casos en que se realizó tinción de Gram, en 33 (46.5%) se visualizaron bacterias.



Gráfica 1. Manifestaciones clínicas generales en meningitis bacteriana.

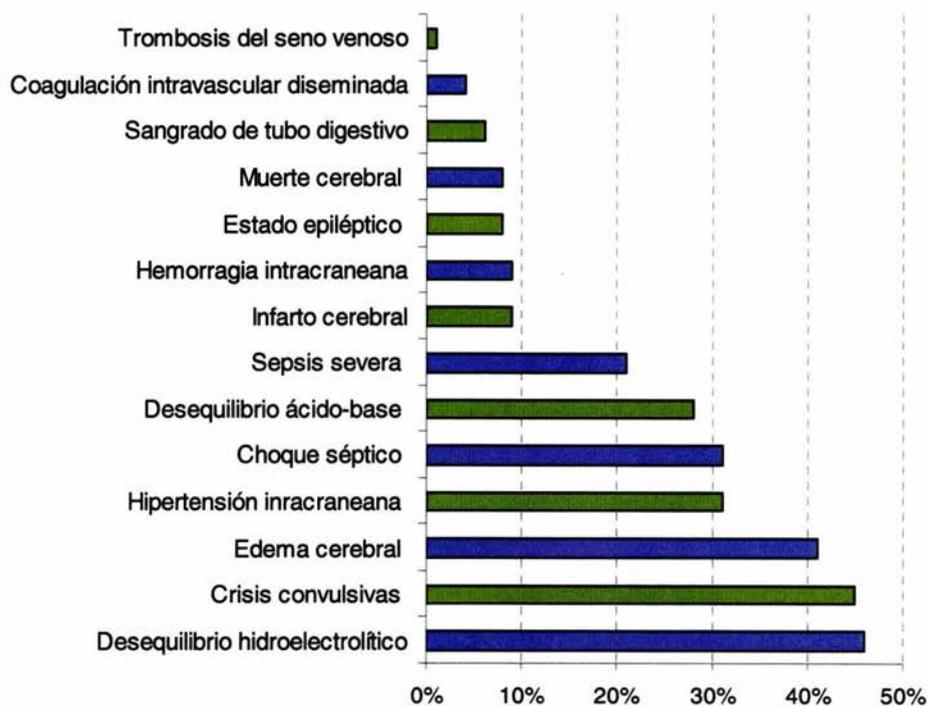
*Porcentaje en base a pacientes con fontanela anterior abierta

**Datos clínicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

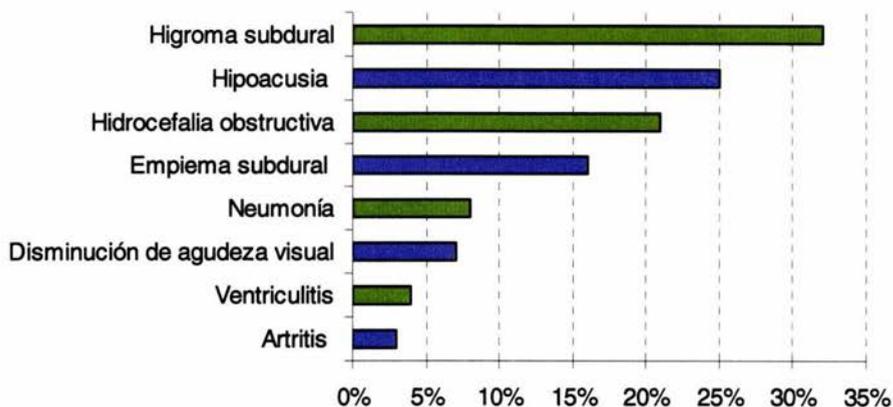


Gráfica 2. Manifestaciones clínicas de focalización en meningitis bacteriana.

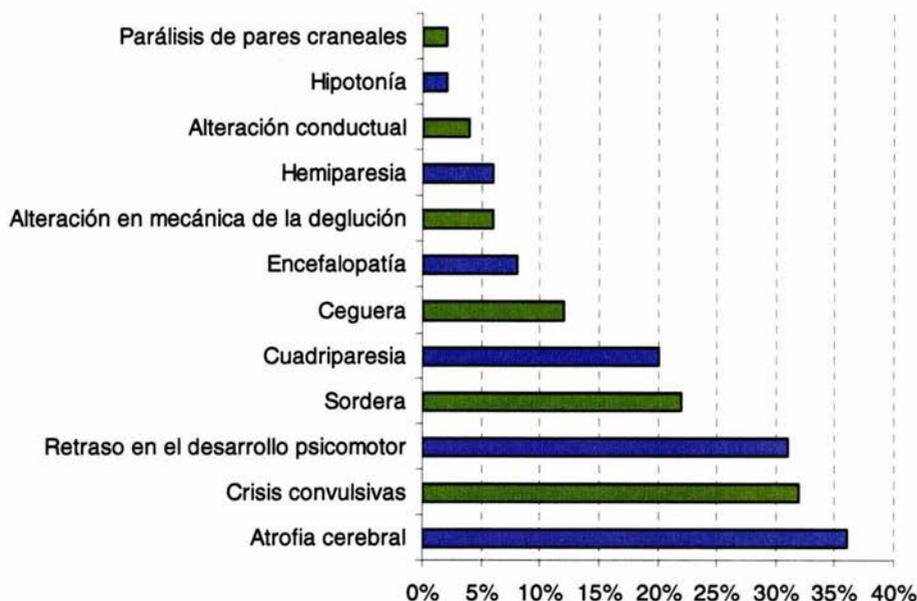
En las Gráficas 3, 4 y 5 se muestran las prevalencias de complicaciones de fase inmediata, mediata y tardía, en todos los casos de meningitis bacteriana. De los casos con desequilibrio ácido-base, 89% fueron por acidosis metabólica, 9% por acidosis respiratoria y 5% por alcalosis respiratoria. Las siguientes fueron las prevalencias de los casos con desequilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia 22%, hipocalcemia 19%, diabetes insípida 14%, secreción inapropiada de hormona antidiurética 8%, hiperkalemia 8%, hipernatremia 6%, hipokalemia 6%, y dos alteraciones 17%. El 60% de los casos presentó complicaciones de fase tardía; ningún caso presentó absceso cerebral ni paraparesia. La mortalidad en general fue del 11%.



Gráfica 3. Complicaciones de meningitis bacteriana en fase inmediata (primeras 72hrs de evolución).



Gráfica 4. Complicaciones de meningitis bacteriana en fase mediata (72hrs a 7 días de evolución).



Gráfica 5. Complicaciones de meningitis bacteriana en fase tardía (a partir de 7 días de evolución)

Resultados de los grupos de meningitis causadas por *Sp* y *Hib*

Las características de la población en ambos grupos (*Sp* y *Hib*) eran similares (Tabla 2). Antes del 1-enero-99 se reportaron 31 casos de meningitis bacteriana, de los cuales 12 (39%) fueron por *Hib*, y 6 (19%) por *Sp*. Después de dicha fecha se reportaron 47 casos, de los cuales 18 (38%) fueron por *Sp* y 9 (19%) por *Hib*. (Gráfica 6). Las diferencias en las prevalencias de casos de meningitis por *Hib* y por *Sp*, al comparar los períodos pre y post-vacuna, fueron estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 2. Características de los grupos de meningitis por *Sp* y *Hib*.

Característica	<i>Sp</i>	<i>Hib</i>
No. de casos	24	21
Edad (mediana)	10 meses	9 meses
	(No. de casos)	(No. de casos)
Edad (grupos)		
1-3 meses	1	2
4-36 meses	16	18
3 – 5 años	3	1
> 5 años	4	0
Sexo		
Masculino	15	13
Femenino	9	8
Dexametasona*		
Sí	22	18
No	2	2
Vacunación**		
Sí	15	11
No	8	10

*Aplicación antes de la primera dosis de antibióticos a dosis meníngeas

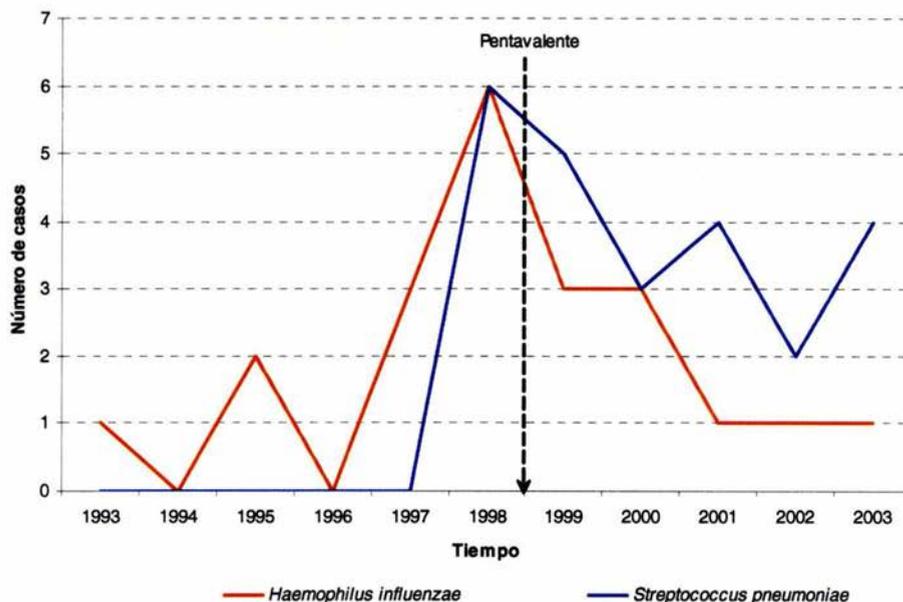
**Esquema nacional de vacunación completo

Tabla 3. Prevalencia de meningitis por agente etiológico en período pre y post-vacuna

Agente etiológico	Antes de 1-ene-99	Después de 1-ene-99	Diferencia
<i>Hib</i> +	39%	19%	20%*
<i>Sp</i> +	19%	38%	19%*

+*Hib* *Haemophilus influenzae* tipo b, *Sp* *Streptococcus pneumoniae*

* χ^2 , $p < 0.1$



Gráfica 6. Prevalencia de meningitis por agente etiológico en el HIMFG 1993-2003.

En cuanto a la prevalencia de manifestaciones clínicas, sólo la cefalea mostró una diferencia significativa al comparar casos de *Sp* (33%) contra casos de *Hib* (5%) ($p < 0.05$). En los estudios paraclínicos, se mostró diferencia significativa en la prevalencia de trombocitopenia en casos de *Hib* (29%) contra casos de *Sp* (8%) ($p < 0.1$). No hubo diferencia significativa en el número de leucocitos encontrado en LCR (tomando como corte grupos con menos o más de 400 células/mm³) al comparar casos de *Hib* contra casos de *Sp*. En el 91% de los casos por *Sp* se observaron bacterias en la tinción de Gram del LCR, mientras que sólo se observaron bacterias en 42% de los casos por *Hib* ($p < 0.01$). En casos por *Sp* se obtuvo hemocultivo periférico positivo en un 33%, y en casos por *Hib* en un 38%, sin tener una diferencia significativa.

En las Tablas 4, 5 y 6 se presentan las prevalencias de complicaciones de meningitis comparando casos de *Hib* contra casos de *Sp*; en algunas prevalencias existen diferencias estadísticamente significativas. Ningún caso presentó absceso cerebral o paraparesia como complicación. En el grupo de casos por *Sp* con desequilibrio ácido-base, el 75% correspondió a acidosis metabólica. Hay una diferencia significativa al comparar morbilidad (complicaciones tardías) por *Hib* (71%) y *Sp* (39%) ($p < 0.1$). Al comparar el período pre y post-vacuna no existe diferencia significativa en prevalencia de morbilidad.

Tabla 4. Complicaciones de meningitis en fase inmediata (primeras 72hrs de evolución), por agente etiológico.

Complicación	<i>Sp</i>	<i>Hib</i>	Diferencia
Edema cerebral	46%	38%	8%
Hipertensión intracraneana	46%	19%	27%*
Desequilibrio hidroelectrolítico	54%	38%	16%
Desequilibrio ácido-base	50%	10%	40%***
Trombosis del seno venoso	4%	0%	4%
Infarto cerebral	13%	5%	8%
Hemorragia intracraneana	17%	0%	17%**
Sangrado de tubo digestivo	13%	5%	8%
Coagulación intravascular diseminada	4%	5%	1%
Crisis convulsivas	46%	48%	2%
Estado epiléptico	0%	5%	5%
Sepsis severa	21%	19%	2%
Choque séptico	42%	24%	18%
Muerte cerebral	17%	0%	17%**

***Sp* Streptococcus pneumoniae; *Hib* Haemophilus influenzae tipo b**

* χ^2 , $p < 0.1$; **p marginal=0.050; *** $p < 0.01$

Tabla 5. Complicaciones de meningitis en fase mediata (72hrs a los 7 días de evolución), por agente etiológico.

Complicación	Sp	Hib	Diferencia
Higroma subdural	33%	48%	15%
Empiema subdural	19%	25%	6%
Hidrocefalia obstructiva	29%	30%	1%
Ventriculitis	0%	15%	15%*
Hipoacusia	5%	32%	27%**
Disminución de agudeza visual	5%	11%	6%
Neumonía	19%	11%	8%
Artritis	5%	0%	5%

Sp *Streptococcus pneumoniae*; **Hib** *Haemophilus influenzae* tipo b

* χ^2 , p<0.1; **p<0.050

Tabla 6. Complicaciones de meningitis en fase tardía (a partir de 7 días de evolución), por agente etiológico

Complicación	Sp	Hib	Diferencia
Morbilidad global*	39%	71%	32%**
<i>Morbilidad por complicación</i>			
Atrofia cortical	31%	47%	16%
Crisis convulsivas	20%	33%	13%
Retraso en desarrollo psicomotor	25%	50%	25%
Otro déficit neurológico+	23%	22%	1%
Hemiparesia	0%	18%	18%
Cuadriparesia	8%	24%	16%
Ceguera	0%	20%	20%
Sordera	9%	21%	12%

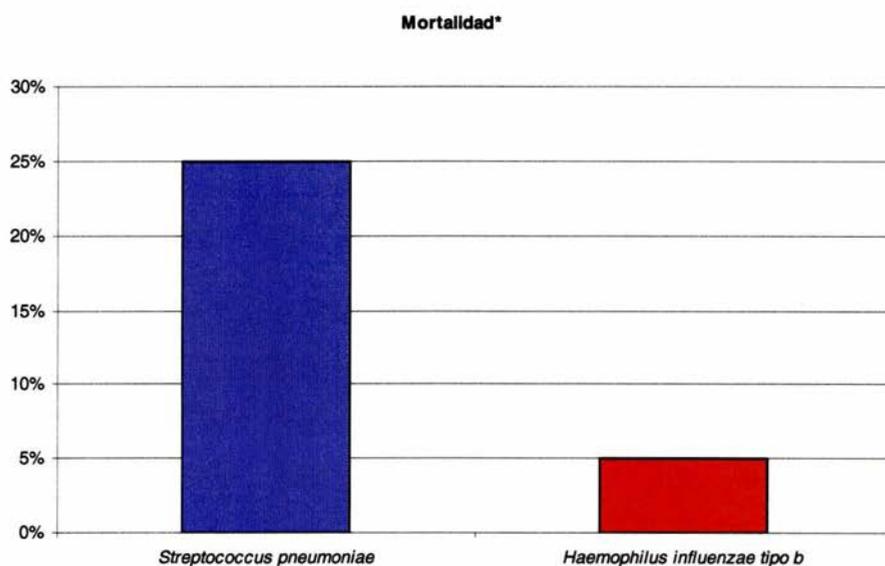
Sp *Streptococcus pneumoniae*; **Hib** *Haemophilus influenzae* tipo b

*Presencia de una o más complicaciones tardías ** χ^2 , p<0.1

+Encefalopatía, alteración en mecánica de la deglución o parálisis de pares craneales.

A todos los casos se les aplicó esteroide como tratamiento adyuvante, pero sólo al 89% de los casos de *Hib* y *Sp* se les aplicó la primera dosis de esteroide antes de iniciar la administración de antibióticos a dosis meníngeas. Esto no influyó significativamente en la prevalencia de hipoacusia y sordera de estos casos.

La mortalidad por cada agente etiológico mostró una diferencia significativa al comparar *Sp* contra *Hib*. (Gráfica 7) No se mostraron diferencias significativas de mortalidad con respecto al período pre o post-vacuna.



Gráfica 7. Mortalidad de casos en cada agente etiológico.

* χ^2 , $p < 0.1$

DISCUSIÓN

La etiología de meningitis bacteriana no fue similar a la de estudios realizados en otros centros de referencia nacional en México, puesto que la población estudiada difería en características (esos estudios no excluyeron pacientes con antecedente de cirugía en SNC, no se especifica si se excluyeron inmunocomprometidos), y en cuanto al período de observación, ninguno comparó el comportamiento clínico y etiológico pre y post-vacuna.^{2,23} Al observar la etiología por grupo de edad (no hay casos de *Hib* después de los 5 años de edad), se comprueba el efecto de la inmunidad natural para *Hib* que se empieza a adquirir a partir de los 3 años de edad, al menos en el período pre-vacuna de este estudio.⁴ La invasión al torrente sanguíneo por el microorganismo causal que posiblemente colonizaba las mucosas es apoyada por el hecho de que 74% de los casos cursaban concomitantemente con IVAS. La asociación entre traumatismo craneoencefálico y meningitis bacteriana por *Sp* se confirmó, como ya está descrito.⁴

Más del 30% de los casos presentaron como manifestaciones fiebre, vómito, alteración del estado de alerta, crisis convulsivas, irritabilidad, fontanela abombada e irritación meníngea, lo que coincide con la sintomatología descrita en la literatura.^{1,2,6,24} En cuanto a los datos de focalización, el más prevalente fue la hiperreflexia, lo que nos habla de una afección frecuente de la vía piramidal. Generalmente no se describen en la literatura las frecuencias de las complicaciones de la fase aguda, siendo éstas las que inicialmente ponen en peligro la vida del paciente. Más del 30% de los pacientes presentaron choque séptico, hipertensión intracraneana, edema cerebral, crisis convulsivas y desequilibrio hidroelectrolítico en las primeras 72hrs de evolución. Las complicaciones en la fase mediata en más de 25% de los casos fueron hipoacusia e higroma subdural, llamando la atención que la sordera persiste en la fase tardía; hay un estudio que muestra la persistencia de dicho déficit en un seguimiento de hasta 12 años.²⁵ Las complicaciones tardías presentes en más del 30% de los casos fueron el retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM), las

crisis convulsivas y la atrofia cerebral. La prevalencia de ésta última puede estar subestimada ya que no a todos los pacientes se les realiza tomografía axial computada de cráneo. Ahora bien, su presencia indudablemente se relaciona con la prevalencia de las otras 2 complicaciones comentadas. La morbilidad (complicaciones tardías) en general fue mayor a la reportada en los países en vías de desarrollo, pero la mortalidad en general fue similar.^{12,26} La diferencia en morbilidad pudiera explicarse por que en el presente estudio no es posible especificar si la morbilidad (complicaciones tardías) se convierte en secuelas.

Estadísticamente fue posible comprobar el cambio en la etiología de la meningitis bacteriana a partir de la introducción de la vacuna contra *Hib* en la población estudiada. Aunque la probabilidad (p) no fue menor a 0.05, el tiempo estudiado no fue similar (6 años pre-vacuna, contra 5 años post-vacuna), y 34% de la población estudiada en el período post-vacuna era mayor de 6 meses el 1-ene-1999, por lo que probablemente no se encontraba inmunizada contra *Hib* a pesar de vivir en el período post-vacuna. Cuando la población sea más homogénea en relación a inmunización universal contra *Hib*, y se tenga un mayor tamaño de muestra para estudio, probablemente se obtenga un mayor significado estadístico. El cambio en la prevalencia de *Hib* en el período pre-vacuna y de *Sp* en el período post-vacuna es similar al reportado en los países con inmunización universal contra *Hib*.^{4,11,12}

Se sabe que la probabilidad de encontrar bacterias a la tinción de Gram de LCR depende del número de organismos presentes.⁴ Es posible que la diferencia tan significativa en la frecuencia de ver bacterias en la tinción de Gram en LCR de casos por *Sp* vs. *Hib* se debió a una mayor virulencia y replicación bacteriana de dicho agente. Sin embargo, ni Kilpi ni Schaad reportaron diferencia en porcentaje de visualización de bacterias entre *Sp* y *Hib*.^{21,27} Habría que tomar en cuenta también el tiempo de evolución de síntomas previo a la realización de punción lumbar, lo cual no se especifica en el presente estudio. La frecuencia tan similar entre ambos agentes en el aislamiento de la bacteria en hemocultivo periférico habla de bacteremia como parte de la patogenia de meningitis bacteriana ya descrita.^{3,13} La mayor prevalencia de trombocitopenia

en casos por *Hib* vs. *Sp* tal vez esté relacionada a los factores hemáticos de los que depende el crecimiento de *Hib*; no hay estudios desde el punto de vista clínico a este respecto.

Encontrar mayor porcentaje de presentación de cefalea en los casos de *Sp* vs. *Hib* podría explicarse inicialmente por la significativa prevalencia de complicaciones de fase inmediata que condicionan cefalea (hipertensión intracraneana, hemorragia intracraneana) en este grupo, sin embargo hay que tomar en cuenta que *Sp* es más frecuente en edades donde el paciente puede referir cefalea. Llama la atención la significativa prevalencia de desequilibrio ácido-base en el grupo de *Sp*, particularmente de acidosis metabólica. Esto puede ir relacionado al proceso séptico que desencadena *Sp*, evidente al ver que un mayor porcentaje de estos casos presentan sepsis severa y/o choque séptico (aunque la comparación estadística entre ambos grupos a este respecto no sea significativa). La prevalencia significativa de complicaciones de fase inmediata en el grupo de *Sp* vs. *Hib* (hipertensión intracraneana, desequilibrio ácido-base, hemorragia intracraneana y muerte cerebral), explican indirectamente la mayor mortalidad por *Sp* (25%) vs. *Hib* (5%) ($p < 0.1$). No se cuenta con estudios recientes que determinen la prevalencia de las complicaciones de fase inmediata y mediata para compararlos con este estudio. La mortalidad por *Hib* es similar a las reportadas en el meta-análisis realizado por Baraff en 1993 y la reportada por Pikis en Grecia en 1996.^{26, 28} La mortalidad por *Sp* es discretamente mayor en el presente estudio que en estudios que reportan mortalidad tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados, aun cuando dichos estudios no especifican si se excluyeron pacientes con inmunocompromiso y antecedente de cirugía en SNC.^{24, 26, 28} La diferencia en mortalidad podría estar relacionada a que en el presente estudio no se toma en cuenta el tiempo transcurrido entre presentación de síntomas e inicio de tratamiento. Bonsu no encontró diferencia en la mortalidad por agente etiológico en 2001, pero su población sólo tomaba en cuenta niños de 3 a 36 meses de edad.²⁹ En África, Peltola reportó cifras muy diferentes a las encontradas en el presente estudio, pero cabe mencionar que la población estudiada tenía muchas características diferentes de importancia

(SIDA, desnutrición severa, tratamiento antibiótico diferente, pobre acceso a hospitales).³⁰

Con respecto a las complicaciones mediatas, *Hib* mostró mayor prevalencia de hipoacusia y ventriculitis. El resultado en cuanto a ventriculitis puede estar sesgado puesto que su diagnóstico depende completamente de una punción ventricular, la cual obviamente no se realizó en todos los casos. En el análisis individual de cada una de las complicaciones tardías no se encontró diferencia significativa entre *Hib* y *Sp*, pero sí se encontró al comparar la morbilidad en general (presencia de por lo menos una complicación tardía). La mayor morbilidad por *Hib* vs. *Sp* encontrada en este estudio, no corresponde a la reportada en otros estudios, en los cuales *Sp* se asocia a un mayor porcentaje de secuelas. Sin embargo, el porcentaje de morbilidad por *Sp* como tal sí es similar al reportado.^{24,26,28} Dos de los estudios sí tienen seguimiento a más de un año para vigilar secuelas, pero uno de ellos toma en cuenta las secuelas encontradas al momento de alta. También hay que considerar que en dichos estudios no se especifica si se toman en cuenta pacientes inmunocomprometidos. En el presente estudio no fue posible definir secuelas auditivas ya que la mayor parte de los pacientes sólo contaban con reporte de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral a su egreso, y en pocos casos con reporte a los 6 meses de alta en el que se pudo descartar sordera.

El no encontrar diferencia en la morbilidad y mortalidad al comparar período pre-vacuna y post-vacuna, puede deberse a la heterogeneidad de la población efectivamente vacunada contra *Hib* (como antes comentado).

En cuanto a la limitación de los resultados obtenidos en este estudio, se debe tomar en cuenta que la muestra corresponde a pacientes de un hospital de referencia de tercer nivel de atención, y los casos no complicados de meningitis son atendidos generalmente en un segundo nivel. Esto podría generar un sesgo, sin embargo, la proporción de pacientes en el período pre-vacuna fue muy similar a la encontrada en el período post-vacuna, con una inversión en la proporción de los agentes etiológicos. No se toma en cuenta en el análisis global las características generales de la población, tales como estado nutricional, nivel

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

socioeconómico y lugar de procedencia. No se tomó en cuenta el tiempo de evolución de síntomas antes del diagnóstico de meningitis bacteriana. Se perdió valiosa información al no poder incluir en el análisis a aquellos pacientes que no contaban con expediente completo o que no acudieron a seguimiento.

Los datos presentados en este estudio pudieran apoyar que de la misma manera en que se impactó sobre la frecuencia de meningitis por *Hib* con la aplicación de la vacuna contra *Hib*, se podría impactar en la causada por *Sp*, ya que los serotipos que más frecuentemente se encuentran en nuestro medio se cubren con la vacuna conjugada contra *Sp*.^{31,32} En EUA, la aplicación de la vacuna heptavalente contra *Sp* a partir del 2000, ya causó una disminución del 90% en enfermedades invasivas por este germen.⁴

CONCLUSIONES

Con el presente estudio no puede demostrarse una diferencia en la morbilidad ocasionada por cada agente etiológico, ya que sólo se encontró diferencia altamente significativa ($p < 0.05$) en una de catorce complicaciones de fase inmediata (desequilibrio ácido-base), una de ocho complicaciones de fase mediata (hipoacusia), y en ninguna de la fase tardía. Puede observarse una tendencia al cambio en la prevalencia de la etiología antes y después de la vacuna contra *Hib*, así como una tendencia a mayor mortalidad en los casos de meningitis por *Sp*.

REFERENCIAS

1. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785-814.
2. Wubbel L, McCracken GH Jr. Management of Bacterial Meningitis: 1998. *Pediatr Rev* 1998; 19:78-84.
3. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 527-48.
4. Saéz-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361:2139-48.
5. Saéz-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, et al. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 1990; 116:671-84.
6. Coria-Lorenzo JJ, Gómez-Barreto D, Juárez-Escobar M, et al. Manejo del paciente con meningitis bacteriana aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59:661-71.
7. Schexnayder SM. Pediatric Septic Shock. *Pediatr Rev* 1999; 20:303-8.
8. Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 423-32.
9. Pekka V, Peltola H, Kataja M. Cerebrospinal Fluid White cell, Glucose and Protein Changes during the Treatment of *Haemophilus influenzae* Meningitis. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:39-43.
10. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al. Dexamethasone as Adjunctive Therapy in Bacterial Meningitis. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials Since 1988. *JAMA* 1997; 278:925-31.
11. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of Childhood *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) Disease in the Hib Vaccine Era. *JAMA* 1993; 269:221-26.
12. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:780-7.

13. Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:721–36.
14. Santos-Preciado JI. Editorial: Nuevo esquema de vacunación en México. *Salud Publica Mex* 1999; 41:1-2.
15. Broadhurst LE, Erickson RL, Kelley PW. Decreases in Invasive *Haemophilus influenzae* Diseases in US Army Children, 1984 Through 1991. *JAMA* 1993; 269:227-31.
16. Murphy TV, White KE, Pastor P, et al. Declining Incidence of *Haemophilus influenzae* Type b Disease Since Introduction of Vaccination. *JAMA* 1993; 269:246-48.
17. Liptak GS, McConnochie KM, Roghmann KJ, et al. Decline of pediatric admissions with *Haemophilus influenzae* type b in New York State, 1982 through 1993: Relation to immunizations. *J Pediatr* 1997; 130:923-30.
18. Oostenbrink R, Maas M, Moons KG, et al. Sequelae after Bacterial Meningitis in Childhood. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:379-82.
19. Woolley AL, Kirk KA, Neumann AM, et al. Risk Factors for Hearing Loss From Meningitis in Children. The Children's Hospital Experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:509-14.
20. Daoud AS, Al-Sheyyab M, Batchoun RG, et al. Bacterial Meningitis: Still a Cause of High Mortality and Severe Neurological Morbidity in Childhood. *J Trop Ped* 1995; 41:308-10.
21. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJT, et al. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet* 1991; 338:406-9.
22. Morayta-Ramírez A, Hill-Juárez JM, Pérez-Arreola M, et al. Meningitis bacteriana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987; 44:486-91.
23. Castañeda –Narváez JL, Rodríguez-Barragán E, González-Saldaña N, et al. Nuevos conceptos en meningitis bacteriana. *Rev Mex Pediatr* 1990; 57:131-38.
24. Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB, et al. Pneumococcal Meningitis in Children: Prognostic Indicators and Outcome. *CID* 1995; 21:1390-7.

25. Grimwood K, Anderson P, Anderson V, et al. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000;83:111-16.
26. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:389-94.
27. Schaad U, Krucko J, Pfenninger J. An extended experience with cefuroxime therapy of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:410.
28. Píkis A, Kavalíotis J, Tsíkoulas J, et al. Long-Term Sequelae of Pneumococcal Meningitis in Children. *Clin Pediatr* 1996; 35:72-80.
29. Bonsu BK, Harper MB. Fever Interval before Diagnosis, Prior Antibiotic Treatment, and Clinical Outcome for Young Children with Bacterial Meningitis. *CID* 2001; 32:566-72.
30. Peltola H. Burden of Meningitis and Other Severe Bacterial Infections of Children in Africa: Implications for Prevention. *CID* 2001; 32:64-75
31. Gómez-Barreto D, Rodríguez-Suárez RS, Espinosa de los Monteros LE, et al. S. pneumoniae. Porqué sí a la vacuna conjugada. *Rev Mex Puer Ped* 2001; 9(49):340-46.
32. Gómez BD, Calderón JE, Rodríguez SRS, et al. Características clinicomicrobiológicas de la meningitis por Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina. *Salud Pub Mex* 1999; 41:397-404.