



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Epidemiología, Clínica y Microbiología de
 la Meningitis Bacteriana en el Hospital
 Infantil de México Federico Gómez de
 enero de 2010 a diciembre de 2011**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Pediatría

PRESENTA:

Dr. Héctor Rodrigo Pastrana Ayala

DIRECTOR DE TESIS:

**Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
 Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica
 Hospital Infantil de México Federico Gómez**



MÉXICO, D. F., febrero del 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO



Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica
Hospital Infantil de México

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Sarbelio Moreno Espinosa por darme la mano en momentos difíciles de mi formación y adoptarme en este proyecto académico y de vida.

A mi Madre y Padre por estar a mi lado, incondicionalmente, sin importar la hora ni la fatiga, por haber guiado mi formación hasta este punto en el que doy un paso más; sin ustedes no lo hubiera logrado.

A mis profesores y a los descubridores de la ciencia, que inspiran mi sed de conocimiento, de investigación y de creación. A ustedes que me hacen exigirme más para ser mejor humano cada día.

Y principalmente a los niños de México y del mundo, que iluminan cada día con sus sonrisas, con su amable inocencia. Que no importa las horas de jornada, ni los problemas personales que pueden perturbar la mente, pues siempre logran animarnos para dar más por su bienestar. A ustedes, de quienes aprendemos, y por quien vivimos.

CONTENIDO

Página

Introducción.....	5
Marco Teórico.....	9
Pregunta de Investigación	30
Planteamiento del Problema.....	30
Objetivos.....	30
Justificación.....	30
Material y Método.....	31
Resultados.....	34
Discusión.....	43
Conclusiones.....	46
Bibliografía.....	47

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La mortalidad pediátrica ha sido durante muchas décadas una de las principales causas de interés en la población mundial. Los niños representan el futuro de las naciones, serán los hombres y mujeres que darán destino al mundo, por lo que su integridad tanto física como mental constituye un tema de interés general. “Un Mundo apropiado para los niños” fue el nombre de un acuerdo internacional sobre la protección y promoción de los derechos de la infancia realizado en mayo del 2002 en donde representantes de 189 países se reunieron en la sede las Naciones Unidas en Nueva York en una de las sesiones de la asamblea general. En este acuerdo se acordaron una serie de metas con plazo definido, dentro de los que más destacan es la promoción de la salud de la población infantil.

En el año 2009 se llevó a cabo por la Organización Mundial de la Salud, la tercera Conferencia internacional de la Salud de los niños y de los medio ambientes en la república de Corea, con la finalidad de desarrollar un plan de acción que mejora la salud de los niños. Se mencionó que cada año tres millones de niños menores a 5 años de edad, mueren por enfermedades relacionadas a su ambiente., siendo la principal causa las infecciones respiratorias agudas con la muerte de 1.6 millones de menores a 5 años anualmente; no es mucha la diferencia cuando se habla de la enfermedad diarreica aguda, con 1.5 millones niños muertos cada año.

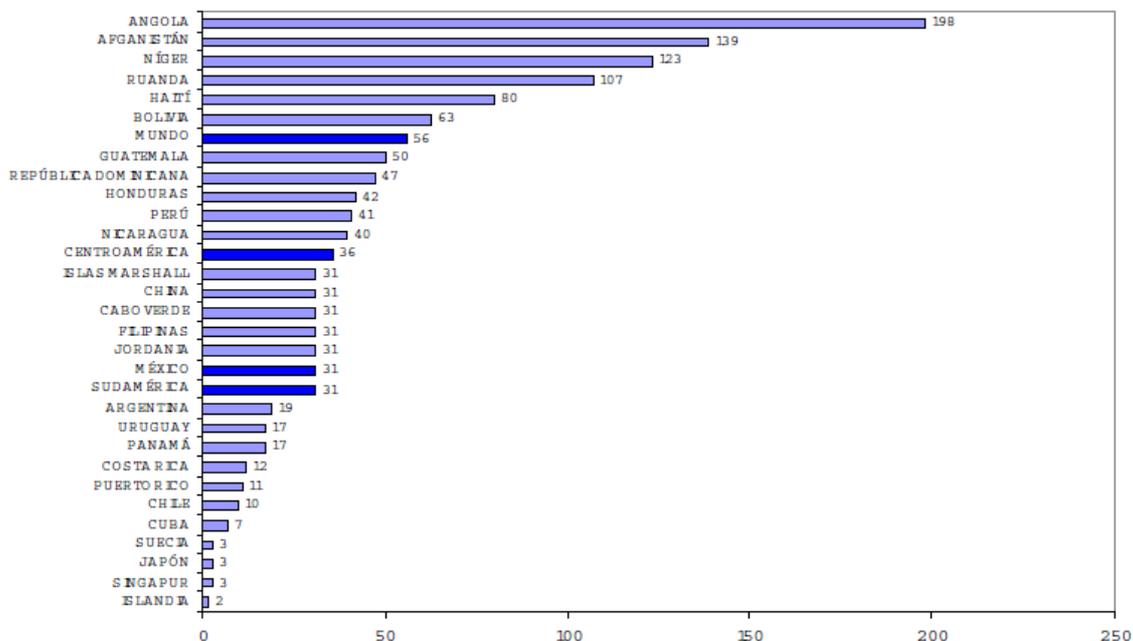
Más de 80 gobiernos y un gran número de aliados del sector privado, la sociedad civil y las organizaciones religiosas se reunieron el día 14 de junio de 2012 para realizar un *Llamado a la Acción* sobre la supervivencia infantil, un foro de alto nivel convocado por los gobiernos de Etiopía, la India y los Estados Unidos, en colaboración con UNICEF, para poner en marcha un esfuerzo mundial sostenible destinado a salvar las vidas de los niños y las niñas. Se mencionó la disminución al 50% de la mortalidad infantil gracias a la vacunación y mejores prácticas de salud. Sin embargo, existe un significativo porcentaje de población infantil que aun presenta mortalidad por causas prevenibles.

Latinoamérica en unos de los países en donde se enfocan los puntos de acción para mejorar la calidad de vida en los niños, ya que es uno de los focos riesgos mundiales donde existe mayor mortalidad infantil.

En el año 2000 se plantearon en las Naciones Unidas se plantearon los 8 objetivos del milenio, siendo el año 2015 la fecha en que han de cumplirse. El primer objetivo trata sobre erradicar la pobreza extrema y el hambre, el cuarto habla sobre reducir la mortalidad infantil y el quinto sobre mejorar la salud

materna. Estos tres puntos tan fundamentales. Estos tres puntos repercuten sobre la salud de la infancia en el mundo. La pobreza lleva a la enfermedad, algunas de las principales causas de mortalidad infantil son prevenibles, y la salud materna es fundamental para la procreación exitosa.

Tasa de mortalidad infantil en países seleccionados 2000



FUENTE: INEGI 2010

Las principales causas de mortalidad infantil en México se expresan a continuación:

1. Alteraciones originadas en el periodo neonatal
2. Malformaciones congénitas del corazón
- 3. Infecciones respiratorias Agudas**
- 4. Enfermedades infecciosas intestinales**
- 5. Desnutrición calórico-protéica**

Causas mortalidad edad preescolar (1 a 4 años, 2008)

- 1. Enfermedades infecciosas intestinales**
- 2. Infecciones respiratorias agudas bajas**
3. Accidentes de vehículo motor.
4. Malformaciones congénitas del corazón
5. Ahogamiento y sumersión accidental.

Causas mortalidad edad escolar (5 a 14 años, 2008)

1. Accidentes de vehículo motor.

2. Leucemia
3. Ahogamiento y sumercción accidental
4. Lesiones autoinflingidas intencionalmente (suicidios)
5. Agresiones (homicidios)

8. infecciones respiratorias agudas bajas

11. Enfermedades infecciosas intestinales.

Históricamente, se puede observar que en nuestro país han disminuido junto con el resto del mundo las causas de mortalidad prevenibles, principalmente causadas por infecciones respiratorias y gastrointestinales; sin embargo, aún ocupan las principales causas de mortalidad. Es por ello que se han desarrollado múltiples programas, tanto nacionales como internacionales para tomar acción respecto a las salud de la población infantil.

La pobreza en nuestro país influye directamente en la salud de las personas, al ausentarse en las familias los recursos necesarios para una buena educación acerca de respecto a la higiene, acceso a la información médica en los centros de salud, carencia alimentaria, lo cual pone en las principales causas de mortalidad a enfermedades prevenibles encausada por la infecciones respiratorias causada por patógenos adquiridos en la comunidad que llevan desde una rinofaringitis aguda mal tratada, con la inmunidad de los niños afectada por la desnutrición, hasta una neumonía complicada con sepsis, que ante estas circunstancias puede llevar a la muerte. El sistema de salud en México se ha enfocado en la prevención de este tipo de enfermedades sin un alcance completo en nuestro país.

Una de las complicaciones de las infecciones respiratorias es la diseminación de la infección por patógenos desde la vía aérea hasta otros sitios a distancia del cuerpo a través de la sangre. Uno de los sitios de mayor preocupación es la afectación de la barrera hematoencefálica con una progresión a una infección al sistema nervioso central

La infección del sistema nervioso central es la causa más frecuente de fiebre asociada a signos o síntomas de alteración neurológica. Entre ellas se encuentran infecciones virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias, tuberculosos, incluso entidades menos comunes como sífilis y leptospirosis.

La meningitis bacteriana es una de las infecciones que puede ser más graves en lactantes y niños mayores, con una alta frecuencia de complicaciones agudas y un alto riesgo de morbilidad a largo plazo.

La medicina legal tiene un papel fundamental en la actualidad en la protección de los intereses de los pacientes y sus familias, así como el personal médico y paramédico involucrada en la atención médica diaria. Cada día se escucha más en nuestro medio acerca de casos de negligencias médicas en la práctica pediátrica. Un caso de meningitis bacteriana no detectado tempranamente, es el diagnóstico más común involucrado en mala práctica médica en departamento pediátrico de urgencias y se ha asociado con el mayor pago de indemnizaciones y pagos en defensa a los pediatras principalmente en menores de 10 años. Es por ello que el tema de la meningitis bacteriana es de actual relevancia siendo necesario que los médicos generales, pediatras o

otros especialistas se encuentren actualizados en la epidemiología, el cuadro clínico en los diferentes grupos de edad, los microorganismos más comunes identificados en este tipo de patologías y el pronóstico.

Es por ello que abordar un tema tan clásico como la meningitis bacteriana en la población pediátrica de nuestro país pudiera parecer tedioso, sin embargo representa un pilar fundamental en los niños de México. El conocimiento de esta entidad, el reconocimiento oportuno, la prevención y la difusión en cada rincón de nuestro país es fundamental para llegar a las metas de la salud infantil mexicana.

MARCO TEÓRICO

La meningitis bacteriana es una de las infecciones que pueden ser mas graves en lactantes y niños mayores. Se asocia a una alta frecuencia de complicaciones agudas, y alto riesgo de morbilidad a largo plazo. Esta enfermedad atenta contra la vía, especialmente en países en vías de desarrollo como México, y en aquellos en donde las políticas de vacunación para ciertos patógenos que pueden condicionar cuadros de neuroinfección no son adecuados. Desde la llegada de los antibióticos ha disminuido la mortalidad de la misma significativamente. Sin embargo aun se reportan secuelas en los recién nacidos hasta en un 30%, y en lactantes de 15 a 20%. La tasa de mortalidad en nuestro país sigo siendo considerable (5 a 10%), principalmente por el retraso en el diagnóstico oportuno y sobre todo en el inicio del tratamiento adecuado.¹ Esto se debe a que la mayoría de los pacientes ingresan a los hospitales con más de 48 horas de haber iniciado su padecimiento. Correo Vega et al realizo un estudio descriptivo de los casos de meningitis bacteria en el Hospital de los Andes, en Perú, en donde se identifico una mortalidad de 7%.²

A lo largo de la historia se ha observado como se han modificado los agentes causales, gracias a las vacunas, principalmente la casi desaparición de las infecciones por *Haemophylus influenzae* tipo b por la vacuna conjugada de polisacárido capsular, introducida desde 1990 en los Estados Unidos de Norteamérica, y en México en 1999 con la vacuna pentavalente. . Antes de esto se consideraba líder en el diagnóstico con el 45% de todos los casos, seguido por *Streptococo pneumoniae* con 18% y *N. meningitidis* con 14%.

De la misma manera, en el año 2006 se introduce la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo, en población de 2 a 23 meses de edad residente en 58 municipios de bajo índice de desarrollo humano de 9 entidades federativas. Posteriormente, en el año 2008 se universaliza la aplicación de la vacuna conjugada heptavalente contra neumococo en población menor de un año de edad. Con esto se espera que la enfermedad invasiva por el mismo disminuya significativamente.

En Estados Unidos de América se realizó un estudio analizando los casos de Meningitis Bacterianas de 1998 al 2007; se definió como la presencia de microorganismos en líquido cefalorraquídeo (LCR) o sitios estériles que correspondan a la biota habitual de esta patología (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, estreptococo del grupo B y *Listeria Monocytogenes*) teniendo como antecedente estudios de 1970 a 1980 con una incidencia de

¹ CORIA LORENZO et al. Meningitis bacteriana: conceptos prácticos para su abordaje. Trabajo de revisión. Revista mexicana de pediatría. Vol. 67. No 3. Mayo- Junio 2000 p 133-141.

² CORREA VEGA Aspectos epidemiológicos y microbiológicos de la meningitis bacteriana en pediatría. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría vol XVII, Num 65. Julio-septiembre 2003.

meningitis bacteriana de más del 80% por estos 5 patógenos , disminuyendo para 1986 a 1995 a 55% , gracias a la introducción de la vacuna conjugada *H influenzae* tipo b. Con la introducción de la vacuna conjugada heptavalente de proteínas y polisacáridos de neumococo en el año 2000, la enfermedad invasiva de neumococo disminuyó en un 25% entre los niños menores de 5 años de edad. *Thigpen et al* publicaron en el 2011 un estudio descriptivo de los casos de meningitis bacteriana en los estados unidos de Norteamérica en 1998 al año 2007 en donde se identificaron 3188 pacientes de todas las edades con una mortalidad de 14.8%, siendo esta amplia también descrita en la literatura de América; entre 1998 y 1999 con una incidencia de 2 casos por cada 100,000 habitantes cambiando a 1.38 casos por 100,000 habitantes en el 2007 la edad promedio fue 30 años. La bacteria *S. pneumoniae* fue la de mayor predominancia con 58.0% de los casos, seguida por estreptococo del grupo B con 18.1 % de los casos, *N.meningitidis* con 13.9%, *H influenzae* con 6.7%, y *L monocytogenes* con 3.4%. La incidencia mas alta fue en menores de dos meses de edad. Con este estudio se puede observar que los casos de meningitis bacteriana han disminuido desde 1998 aunque la mortalidad sigue siendo importante. En el estudio se observo que en los casos de meningitis bacteriana causados por *Streptococo pneumoniae*, en específico los serotipos que cubre la vacuna heptavalente conjugada del neumococo disminuyeron de 1998 al año 2007; sin embargo los otros serotipos que no cubre esta vacuna incrementaron en un 61%.³

La definición de meningitis bacteriana varia de estudios y diferente literatura medica. *Curtis MD* et al definió en una revisión sistemática del 2010 meningitis bacteriana como la presencia de liquido cefalorraquídeo positivo a cultivos o liquido cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis acompañado de cultivos positivo de sangre o LCR, o aglutinación en látex positiva. Mientras tanto otros estudios como el de *Thigpen et al* (2011) son mas estrictos en cuanto a la definición y consideran el diagnostico únicamente en presencia de liquido cefalorraquídeo con cultivo positivo para los microorganismos mas comunes (*S. pneumoniae*, estreptococo del grupo B, *N.meningitidis*, *H influenzae* y *L monocytogenes*), además de el cuadro clínico característico definido por personal medico clínico.

Streptococo Pneumoniae.

Las primeras descripciones fueran hechas por *Pasteur* y *Sternberg* en 1881; posteriormente se estableció la relación etiológica con neumonía. La especie recibe este nombre debido a que habita en el aparato respiratorio del hombre, sin embargo se puede encontrar en otros tejidos produciendo procesos inflamatorios supurativos como en cara, oído medio, huesos, meninges, etcétera. Son bacterias ovoides o esféricas, grampositivas, agrupadas en forma de cadenas cortas, miden .7 a 1.4 micras, pueden formar una capsula de gran espesor, son aerobias y anaerobias facultativas Se puede identificar en cultivos ricos en aminoácidos y vitaminas con un PH ligeramente alcalino (7.4 a 7.8). El medio comúnmente usado es agar sangre. Su capacidad patogénica se debe exclusivamente a la capsula ya que cuando no se forma la bacteria no causa

³ THIGPEN et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011; 364:2016-25

enfermedad. Esta capsula inhibe la fagocitosis. Otros factores son la neumolisina, hialuronidasas y neuraminidasas.

Neisseria Meningitidis

Pertenece a la familia *neisseriaceae*. Las primeras descripciones fueron hechas por *Neisser* en 1879. Son cocos gramnegativos agrupados en pares con forma de granos de café que forman capsula en condiciones ambientales adecuadas, forman *pilis* son aerobios y anaerobios facultativos. Causa infecciones purulentas en diversos órganos y tejidos, pero la patología más importante es la meningitis bacteriana que tiende a manifestarse en forma de epidemia o brotes aislados, frecuentemente con altas tasas de mortalidad. Otros tejidos afectados son la faringe, los senos paranasales, el oído medio, glándulas suprarrenales, genitales masculinos y femeninos. No es una bacteria de vida libre, se encuentra parasitando las mucosas o las serosas del hombre. Su cultivo se realiza en medios muy enriquecidos, ya que el equipo metabólico de esta bacteria no es muy completo y por esto necesita de muchos nutrientes. Los medios de cultivo principales son *Tyler-Martin*, agar chocolate o agar sangre, adicionados con vitaminas, minerales y moléculas energéticas, se incuban a 37° C con 5 a 6% de bióxido de carbono. Es positiva ante las pruebas de oxidasa y catalasa.

Los polisacáridos de la capsula son factores antifagocitarios que le permiten sobrevivir en los tejidos colonizados. La endotoxina de pared es un lipopolisacárido que produce necrosis focal en el tejido colonizado. También existe una proteasa identificada como una endopeptidasa con actividad específica contra la IgA rompiendo las cadenas pesadas a nivel de la región de la bisagra.

Se han identificado diferentes polisacáridos en la capsula de *Neisseria meningitidis* que forman 9 tipos inmunológicos distintos: A, B, C1+, C1-, W-135, X, Y, Z', Z. Los anticuerpos formados contra estos polisacáridos son protectivos contra otra infección del mismo tipo, pero no contra otros tipos antigénicos. Las proteínas de la pared también son inmunógenas pero los anticuerpos no son protectivos.

El portador adulto asintomático es la fuente de la infección de los individuos susceptibles, se considera que el estado portador puede prolongarse hasta 10 meses aproximadamente. Los niños son los más susceptibles a la enfermedad en quienes se observa la incidencia de los 8 a 40 meses de edad.

Streptococo grupo B

Los *estreptococos* se pueden identificar como pequeños granos agrupados en cadena, son grampositivos y pueden tener una delgada macrocápsula o gran macrocápsula. Fueron descritos por primera vez en 1874 por *Billroth*. Las especies patógenas que frecuentemente infectan al hombre son: *streptococos piógenos* del grupo A, *S agalactiae* del grupo B, *S faecales* del grupo D, *S*

neumoniae y *S. viridans*. El medio de cultivo mas adecuado es agar sangre y agar chocolate. Los estreptococos de grupo B de *Lancefield* se encuentran en varias especies animales produciendo infecciones que van desde faringitis, endocarditis, septicemias en neonatos hasta meningitis, estos se encuentran en flora nativa de la vagina, la uretra, el tracto gastrointestinal y el aparato respiratorio de hombre.

Haemophilus influenzae

El término deriva del griego *haemo* = a sangre y *phylos* = amor, por su afinidad por la sangre. Esas bacterias fueron descritas por primera vez por *Robert Koch* en 1883, por exudado de las conjuntivas de pacientes que venían de Egipto. Son bacilo gramnegativos microaerófilicos, pero pueden metabolizar en aerobiosis y anaerobiosis. Colonizan la faringe, pueden producir una reacción inflamatoria severa, pueden dar lugar a epiglotitis, sinusitis, otitis media, mastoiditis y neumonía. Cuando invaden la sangre pueden producir septicemias de alta gravedad o instalarse en otro aparato o tejido. Crecen en cultivos de agar sangre, agar chocolate, medio de *Fildes* y de *Levinthal*. Como factor de patogenicidad se encuentra la cápsula formada por fosforribosil-ribitol fosfato. La fracción A del lipopolisacárido de la pared y las proteínas de la superficie producen necrosis focal. El polisacárido de la capsula permite distinguir 6 tipos: a, b, c, d, e, f. De todos ellos el de mayor agresividad es el tipo b. Las infecciones por esta bacteria son más comunes en niños o ancianos o personas desnutridas. Desde 1970 se ha trabajado en la elaboración de una vacuna para proteger a los niños, particularmente de la meningitis y la epiglotitis; se inicio con la creación de una vacuna del polisacárido capsular, aunque no se tuvo protección completa. En 1985 la Academia Americana de Pediatría, recomendó su aplicación. En 1988 el polisacárido capsular fue remplazado por un conjugado, que es una mezcla de este polisacárido mas proteínas de la propia bacteria, mejorando de esta manera la respuesta inmune, sobre todo activa a las células de memoria para la producción de estos anticuerpos.

Listeria Monocytogenes

Es un cocobacilo grampositivo que mide de 1 a 2 micras por 0.5 a 0.8 de espesor. Se agrupa en cadenas cortas o en empalizadas semejjando difteroides. Se encuentra ampliamente en la naturaleza en humanos, mamíferos, peces, insectos, plantas y suelos. Debido a que esta bacteria tiene gran afinidad por el feto y la placenta, la madre infectada con o sin síntomas puede transmitirlo al feto y producir lesiones de tal magnitud que ocasionen aborto, parto prematuro, ovito, septicemia al nacimiento que puede evolucionar a meningitis bacteriana. El diagnóstico se hace con cultivo en agar sangre o agar triptosa.

Los factores de patogenicidad son la hemolisina (además es cardiotoxica), la lipolisina, un factor antifagocitario y un factor activador de maduración de monocitos. Inmunológicamente se han identificado 4 grupos serológicos y 10

tipos antigénicos considerando los antígenos O y H, los cuales se designan de la siguiente manera: tipos 1a y 1b, 2, 3a y 3b, 4a, b, c, d y e.

En un estudio de 312 niños con meningitis atendidas en un Hospital Universitario en el sur de Brasil por Antoniu y colaboradoras se analizaron aspectos clínicos, de laboratorio y etiológicos de la meningitis bacteriana. Se diagnosticaron 45% meningitis viral, meningitis bacteriana en 19%, y 114 pacientes con etiología indeterminada. El agente etiológico más frecuente fue *Neisseria meningitis* (25 casos), seguido 2 cas y *Stafilococcus auresu* con 1 caso por *Streptococcus pneumoniae* con 20 casos, *etnterococcus* con. *Haemophilus influenzae* en 1 caso. Existió predominio del género masculino.⁴

La vacuna del *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB) conjugada, se incluye de rutina en todos los países de Latinoamérica y el caribe excepto Haití. HiB fue la primera causa de meningitis bacteriana en Latinoamérica, antes de la introducción de esta vacuna que lleva a una reducción dramática en el número de caos de meningitis. Sin embargo, la meningitis por esta bacteria solo representa un porcentaje de los casos de meningitis. En la Republica Dominicana Lee *et al* demostraron retrospectivo de casos y controles con un estud el impacto de esta vacuna en los casos de meningitis bacteriana de su país en un hospital en Santo Domingo de 1998 a 2004. Se consideraron casos positivos a meningitis bacteriana aquellos con cultivo o antígeno positivo en LCR. Antes de la introducción de la vacuna existía una incidencia de meningitis bacteriana por HiB de 49 casos por 100,000 niños menores a 5 años; el 60% fueron causados por HiB. Posterior a la introducción a la vacuna de HiB se redujo a 26 % por 100,000 habitantes. Con esta información y con otros estudios realizados en diferentes países de América Latina y el mundo, existe una notoria reducción en los casos de meningitis bacteriana por esta bacteria. Los casos de meningitis por *S. pneumoniae* no fueron significativamente diferentes entre las etapas de pre y post vacunación.⁵

En nuestro país, en cuanto a los recién nacidos se realizo un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología, entre 1990 a 1999, se encontraron 4052 muestras de LCR de pacientes, de los cuales, 241 (7.6%) desarrollaron crecimiento de un microorganismo. *Staphylococcus coagulasa* negativa fue la bacteria aislada con mayor frecuencia (43.8%), seguido por *S. aereus* 10%. *S. agalactiae* que se presento únicamente en 2 casos. La ictericia (37.5%) fue la principal manifestación clínica, seguida por dificultad respiratoria en 35.5% y fiebre en 30.2%. El 60% fueron masculinos; 113 de los neonatos (74.5%) se consideraron de pretermino y 37 (25.5%) de termino. El 40.8% fueron pacientes hipotróficos, 52 eutróficos, y 6% hipertróficos. El 17.8 se obtuvo por parto normal. La media de la edad al momento de diagnostico fue de 19.1 días. En cuanto a LCR, 96 pacientes se sometieron a estudio de este,

⁴ ANTONIUK Estudio de 312 niños con Meningitis Atendidos en un Hospital Universitario al sur de Brasil. Medicina Buenos Aires. Volumen 69 Np 1 2008.

⁵ LEE et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type conjugate vaccine of bacterial meningitis in the Dominican Republic. Rev Panam Salud Pública. 2008; 24 (3): 161-8

considerándose hipoglucorraquia en menos de 30 mg/dL, lo cual corresponde al 19.7% de los pacientes. En cuanto a las proteínas se considero hiperproteínorraquia con mas de 170 mg/dL (54.6%). El 47.1 de los pacientes reportaron cifras de celularidad por arriba de 32 células/mcL. Solamente 4 pacientes tuvieron polimorfonucleares por arriba de 66%.⁶

Fisiopatología

La mayor parte de los casos de meningitis suceden a partir de un foco infeccioso distante, a partir del cual hay una invasión al torrente sanguíneo (bacteriemia), en circunstancias tales que permite la supervivencia del germen hasta que llega a la circulación cerebral en donde, mediante un proceso inflamatorio, ocasiona ruptura de la barrera hemato-encefálica (BHE) (apertura de los canales intercelulares endoteliales). Este fenómeno trae consigo la penetración del agente patógeno al sistema nervioso central (SNC), con liberación de toxinas bacterianas y mediadores inflamatorios del huésped que llevan a edema cerebral, hipertensión endocraneana, pérdida de los mecanismos de autorregulación de flujo sanguíneo cerebral y daño neuronal directo.

Los estudios modelo experimentales en animales han permitido conocer aspectos fundamentales de la patogénesis de la meningitis bacteriana. En términos generales se puede decir que los eventos fisiopatológicos de la meningitis se dividen en tres fases: presencia de bacterias en el torrente sanguíneo a partir de un foco infeccioso distal (casi siempre respiratorio); inflamación endotelial con ruptura de la BHE; y replicación bacteriana con invasión e inflamación meníngea. Por supuesto es posible que se presente la meningitis mediante la invasión bacteriana directa desde un foco infeccioso como lo sería una otitis crónica o mediante la solución de continuidad que permite la comunicación del SNC con el exterior, pero estas circunstancias son las menos comunes.

En la primera fase, la mayor parte de las ocasiones este foco es respiratorio, sin embargo con mucha frecuencia no se tiene evidencia clínica del sitio de entrada del germen. En este sentido se torna muy importante considerar factores de riesgo de colonización de la vía aérea por gérmenes potencialmente agresivos. Así se tiene que los niños de guardería se colonizan más temprano por un neumococo.

La capacidad invasora de los gérmenes depende de factores intrínsecos relacionados con su virulencia y de factores del huésped que condicionan mayor o menor susceptibilidad. Por ejemplo entre los 84 serotipos conocidos hasta 1979 de neumococo, 18 son los responsables del 82% de los casos de neumonía con bacteriemia, con una estrecha relación entre los subtipos que producen bacteriemias y aquellos implicados en la meningitis. Los gérmenes gramnegativos como *H. influenzae tipo b* y *escherichia coli*, producen

⁶ REYNA-FIGUEROA et al. Meningitis bacteriana en recién nacidos. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología de 1990 a 1999. Bol Med Hosp Infant Mex. Vol 61, setiembre- octubre de 2004

meningitis y otras infecciones invasivas incluyendo la sepsis, mediante la acción de una endotoxina llamada lipopolisacárido (LPS) contenida en sus capsulas. Se ha demostrado en modelos experimentales que los serotipos de *H. influenzae* que no tienen capsula, no tiene capacidad invasiva y solo el serotipo b tiene la capacidad de invasividad después de su inoculación intratranasal. Las fimbriales o pili, probablemente son las responsables de la virulencia del meningococo, estas le permiten fijarse y penetrar en las células nasofaríngeas y ser transportados por vacuolas fagocíticas que finalmente permiten su paso al espacio intravascular.

Una vez que la bacteria ha logrado penetrar al torrente circulatorio, requiere de un mecanismo que le permita sobrevivir y ser resistente a los mecanismos de defensa del huésped como la fagocitosis y la acción del complemento en su vía clásica. Esto se logra gracias a la capacidad de encapsularse, así por ejemplo, 84% de las cepas *E. coli* causantes de meningitis son portadoras del antígeno capsular K1 y en ausencia de anticuerpos específicos contra este antígeno, este organismo es profundamente resistente a la fagocitosis. La vía alterna del complemento es el principal recurso del humano para contrarrestar esta capacidad bacteriana. La vía alterna del complemento puede ser desencadenada por el polisacárido capsular de *S. pneumoniae* de la pared celular del mismo germen, así como por *H. influenzae* tipo b. Es por eso que los pacientes que tienen deficiencia en la vía alterna del complemento como los niños con anemia de células falciformes son más susceptibles a infecciones invasivas por estos gérmenes. Algunas deficiencias en los componentes del complemento como C5, C6, C7, C8 y quizá C9, están presentes en niños con infecciones recurrentes por meningococo.

Una vez que las bacterias llegan al SNC, la bacteriemia no termina, sino que es un proceso constante y dinámico, en el cual la bacteriemia persiste no solo por la replicación bacteriana dentro del torrente sanguíneo sino que muy probablemente existe el paso de bacterias del SNC hasta la circulación sistémica durante todo el proceso infeccioso que no ha recibido tratamiento. Algunos aspectos aun no bien conocidos sobre la respuesta del huésped ante la infección también forman parte del complejo fisiopatológico de la meningitis. La proteína ligadora de LPS, por ejemplo se liga con el polisacárido circulante o a la totalidad de la bacteria y transfiere el LPS a una forma soluble que permite introducirlo en la membrana de los linfocitos CD14, iniciando así la cascada de reconocimiento y de formación de anticuerpos específicos de modo que la deficiencia cualitativa o cuantitativa de esta proteína condiciona la infección invasiva por gérmenes gramnegativos. Su conocimiento permite tener una línea de acceso a las investigaciones con fines terapéuticos.

Invasión de la BHE. Los mecanismos subyacentes de la fisiopatología del paso de las bacterias de la sangre al SNC no son bien conocidos. Puede ser que suceda a través de los senos venosos duros o de un foco inflamatorio inespecífico estéril por arriba de la lamina cribiforme, facilitando la invasión de las bacterias al SNC. Estudios hechos en monos han demostrado que la BHE se da a nivel de los plexos coroides. Las células de los plexos coroides y de los

capilares cerebrales poseen receptores para la adhesión de las bacterias, permitiendo así el transporte de estas hacia el interior del SNC. La adhesión de algunas bacterias al epitelio o al endotelio puede estar mediada por fimbrias u otros componentes de la superficie celular. La fimbria "S" de *E. coli* ha demostrado que media la adhesión de este organismo a la superficie luminal del endotelio cerebrovascular y al epitelio de revestimiento de los plexos coroides y de los ventrículos cerebrales en ratas pequeñas. Existe evidencia en el proceso inflamatorio de la participación de sustancias proteicas que tienen como función permitir la acumulación de leucocitos en el tejido dañado. Estas son llamadas moléculas de adhesión, como la inmunoglobulina o la selectina. La elevación en sangre de estas sustancias se asocia a una pleocitosis y aumento en la concentración de sustancias inflamatorias como la interleucina 1 (1L-1) beta, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y otras.

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

Esta interacción ligando-receptor provoca un aumento del tamaño de los puentes intercelulares endoteliales, permitiendo el paso de leucocitos, albúmina y otras moléculas de alto peso molecular al espacio subaracnoideo (ruptura de la BHE). Posteriormente la liberación de radicales libres de oxígeno, factor activador de plaquetas (FAP) y óxido nítrico promueven la propagación del daño endotelial (edema vasogénico), vasculitis y trombosis. El edema vasogénico está dado por el escape de material desde el espacio intravascular hacia el intersticio parenquimatoso, sin compromiso importante del tamaño celular.

La isquemia y el efecto de las toxinas provocan aumento del contenido de agua intracelular (edema citotóxico), contribuyendo al aumento de la presión intracraneana induciendo el metabolismo anaerobio trayendo consigo la elevación del lactato en el LCF y disminuyendo la glucosa.

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

Una vez que la bacteria entra en el espacio subaracnoideo los mecanismos de defensa del huésped no son suficientes para controlar la infección. Las concentraciones en el SNC de complemento son insignificantes. Esta deficiencia del complemento en las meninges inflamadas, es de crucial importancia ya que su presencia así como la presencia de anticuerpos es

necesaria para optimar la opsonización y la fagocitosis de las bacterias encapsuladas. Estas bajas concentraciones del complemento en el LCR de pacientes con meningitis, podrían ser explicadas por algunos de los siguientes conceptos: insuficiente paso a través de la BHE, variables grados de inflamación subaracnoidea, rápido aclaramiento del espacio subaracnoideo, niveles bajos de producción y rápida degradación en el sitio de la infección por la proteasas leucocitarias. La inhibición de este tipo de proteasas en conejos inoculados con neumococo, provoco disminución en las concentraciones bacterianas secundaria a la disminución en la destrucción del complemento.

Las concentraciones de inmunoglobulinas en el LCR normal son muy bajas, existiendo una relación sangre/LCR de 800/1. Sin embargo, es probable que exista cierto grado de síntesis de inmunoglobulina en determinados procesos infecciosos meníngeos. Uno de los indicadores de la meningitis bacteriana es la pleocitosis neutrofilica. Al parecer la participación de la fracción del complemento C5 es un factor decisivo. La utilidad de la presencia de leucocitos en el LCR, es cuestionada, ya para algunos autores un numero pequeño de leucocitos en el LCR de la meningitis pareciera tener mal pronostico; sin embargo otros estudios no han sustentado esta hipótesis. Al parecer la presencia de leucocitos en el LCR no tiene mucha repercusión del proceso inflamatorio, pero si ocasiona un efecto negativo en la evolución del cuadro. La eliminación bacteriana en las fases iniciales de la meningitis puede ser un fenómeno independiente de los leucocitos de acuerdo a la hipótesis de una inmudeficiencia regional en este padecimiento.

Inflamación del espacio subaracnoideo. Varias investigaciones han demostrado que este proceso inflamatorio de las meninges se realiza por la liberación de componentes de la membrana celular bacteriana, principalmente del neumococo (peptidoglicano, acido teicoico, ribitol-fosfato), por lo tanto el uso de antibióticos bactericidas puede contribuir a un aumento en el proceso inflamatorio del espacio subaracnoideo cuando la bacteria es destruida. El mecanismo por el cual el LPS de *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* provocan inflamación en el SNC, no es bien conocido, pero existe evidencia de que los componentes bacterianos provocan la liberación de citocinas inflamatorias como la IL-1 FNT o prostaglandinas dentro del SNC. La inyección experimental de neumococos vivos o de componentes de su pared celular, provocaron aumento de la prostaglandina E2 en ratas, lo cual se correlaciono con el aumento de leucocitos en el LCR. Este y otros estudios determinan que la FNT en LCR puede ser especifica de meningitis bacteriana. También se observa que la determinación de interleucina 6 y 8 (IL-6, IL-8) es importante en el diagnostico, pues estas son mediadoras importantes del proceso inflamatorio de la meningitis bacteriana. Otro mediador importante con valor diagnostico es el leucotrieno B4, un mediador inflamatorio de los polimorfonucleares formado a partir de la vía de la lipooxigenasa del acido araquidónico, el cual se puede determinar por métodos cromatográficos. Los niveles de LCR de estos mediadores son indicadores del grado de respuesta inflamatoria de las meninges.

La BHE constituye una característica especial de los vasos sanguíneos cerebrales, principalmente a nivel de la membrana aracnoidea, epitelio de los plexos coroides y células endoteliales de la microvasculatura cerebral. El concepto de BHE procede de la observación inicial de que muchas sustancias, cuando son inyectadas en el torrente sanguíneo, no pueden llegar al cerebro. Este término se utiliza para referirse a un complejo anatómico y funcional que controla el paso de sustancias desde el líquido extracelular cerebral. Utilizándola de esta manera se incluye en ella la barrera aracnoidea y la barrera de LCR. Incluyen también una verdadera BHE, que consiste en hileras de estrechas uniones entre las células endoteliales adyacentes de los capilares cerebrales.

Esta barrera supera al SNC del compartimiento intravascular y solo permite el paso de ciertas sustancias por medio de transporte activo y difusión facilitada, manteniendo así la homeostasis del SNC. La ruptura de esta barrera esta condicionada muy probablemente por la interacción de leucocitos, mediadores inflamatorios del huésped y componentes de la capsula y la pared bacterianas y no por la acción de uno solo de estos componentes.

La inapropiada secreción de hormona antidiurética contribuye a la génesis del edema citotóxico cerebral, ya que produce hipotonicidad del líquido intersticial cerebral con un incremento de la permeabilidad cerebral al agua. Cabe mencionar que las concentraciones de hormona antidiurética en el LCR esta aumentadas en niños con meningitis bacteriana. La membrana celular neuronal se ve afectada principalmente por metabolitos del ácido araquidónico, lo que promueve aumento en el contenido del agua, liberación de potasio y aumento en la producción de lactato. Esta situación aumenta el grado de hipertensión intracraneal.

En las meningitis como en muchos otros procesos infecciosos graves, existe un incremento en la excreción de sodio que sucede poco antes del inicio de los síntomas, es decir, en el periodo de incubación. Con el inicio de los síntomas y de la fiebre, la pérdida de sodio aumenta y junto con un aporte disminuido, se produce un balance negativo de sodio. Esto resulta en hiperaldosteronismo secundario con subsecuente retención de sodio, que intenta corregir en grado variable la pérdida acumulada de sodio. En la mayoría de las ocasiones la secreción de hormona antidiurética disminuye cuando se reinicia la secreción de aldosterona. Durante la meningitis la secreción de hormona antidiurética esta casi persistentemente incrementada. Esto genera retención de líquido corporal, hiponatremia y expansión del líquido del espacio intracelular. La secreción de hormona antidiurética se califica como inapropiada debido a que la retención de líquido es tal que ocasiona hiponatremia dilucional grave. Esta condición clínica de exceso de líquido corporal con disminución del sodio, puede poner en peligro la vida y hacer más delicado el manejo de los líquidos parenterales. Se ha encontrado que el grado de deshidratación, medido sobre la base del déficit ponderal tiene estrecha relación con el grado de hiponatremia en la meningitis, lo que hace pensar a los autores que la hiponatremia es principalmente inducida por una latente pérdida de la homeostasis del líquido corporal.

Por otro lado, si los detritus celulares o el número aumentado de células en LCR provocan obstrucción parcial o total al flujo del mismo, generando así hidrocefalia y aumento de la presión transmural (entre la pared de los ventrículos y el parénquima cerebral), condicionara un edema de tipo intersticial. El aumento de la presión intracraneala puede ser tan importante que requiera tratamiento intensivo y derivación externa para mitigar este tipo de presión, de lo contrario puede llevar a complicaciones graves como los síndromes de herniación cerebral.

El aumento de la presión intracraneana, así como los fenómenos inflamatorios implícitos en la meningitis bacteriana, generan disminución del calibre de los vasos del espacio subaracnoideo por vasculitis y fenómenos trombóticos asociados, lo cual constituye un riesgo de isquemia e infartos cerebrales. Es un hecho conocido entre los clínicos y radiólogos, que una de las primeras manifestaciones imagenológicas de la meningitis bacteriana es el aumento de la densidad de los vasos cerebrales, lo que puede constituir el reflejo imagenológico de la vasculitis. Cuando estas manifestaciones fisiopatológicas se presentan en grandes vasos pueden surgir complicaciones neurológicas importantes como hemiparesias y cuadriparesias que son usualmente graves y permanentes. Así mismo los fenómenos tromboembólicos que suceden a nivel del drenaje venoso cortical o de los senos venosos duros pueden provocar déficit neurológico focal y actividad convulsiva. Por otro lado, cambios complejos que tiene que ver con el flujo sanguíneo cerebral, parecen condiciona una irrigación sanguínea disminuida en los pacientes con meningitis grave, lo cual provoca ciertos grados de lesión neuronal irreversible.

Diferentes modelos experimentales en animales han demostrado la utilidad de diversas sustancias para bloquear esta cascada inflamatoria a diversos niveles. Tal es el caso de los anticuerpos monoclonales anti-endotoxina, anti-FTN, inhibidores naturales de endotoxina; pentoxifilina y antiinflamatorios esteroideos, los cuales previenen y atenúan los efectos de la citocinas sobre las neuronas; competidores por receptores de citocinas; inhibidores de la ciclooxigenas; antagonistas de la FAP, y la mono-metil-L-arginina que es un inhibidor del oxígeno nítrico, etcétera. Sin embargo es necesario realizar mas estudios en humanos para validar su utilidad y seguridad en el tratamiento de la meningitis y de la sepsis u otras enfermedades infecciosas sistémicas. Hasta el momento actual los resultados obtenidos son desalentadores.

Las meningitis hospitalarias son frecuentes en neurocirugía. Pueden aparecer después de traumatismos craneales abiertos, drenajes extraventriculares o por la colocación de válvulas; también pueden deberse a punciones lumbares diagnósticas y anestesia raquídea o bien por invasión del espacio subaracnoideo a partir de una bacteriemia. En este último caso hay que admitir una permeabilidad de la barrera hematoencefálica, provocada por la infección sistémica. En la epidemiología de reseña la incidencia y riesgo de meningitis en cada proceso sea diagnóstico o terapéutico. Se señala la etología o germen más probable según la patogénesis de la infección. Por ejemplo, en los paciente operado debe sospecharse que el agente infeccioso es un

estafilococo o u bacilo gram-negativo, tal vez proveniente de n medico que atiende el paciente. . En los drenaje, el agente suele ser un *Stafilococcus coagulasa negativo* o u *Propionibacterium acnes*. En las fracturas de base de cráneo con salida de LCR, el gérmen más probable proviene de la nasofaringe y suele ser el *S. pneumoniae*. Una sospecha clínica de una meningitis nosocomial permite instaurar un tratamiento antibiótico. La fiebre y el deterioro de conciencia suelen ser los síntomas más llamativos, pero son inespecíficos, sobre todo si aparecen en pacientes neuroquirúrgicos. Otros síntomas de infección pueden ser abdominales (peritonitis, colecciones abdominales) o bacteriemias. El diagnóstico se hace con cultivos aeróbicos y anaeróbicos de LCR, que suelen tardar varios días, o que pueden ser negativos por el tratamiento previo con antibióticos. Un estudio de tinción de Gram puede ser de gran utilidad. La cantidad y tipo de células puede ser un dato inespecífico con datos normales en pacientes en los cuales el cultivo fue positivo. Tampoco es muy fiable si el examen citológico se ha hecho después de una hemorragia subaracnoidea⁷.

Mier Maldonado et al publicaron un artículo en 2011 de un estudio clínico - patológico de 16 años de autopsias en el Hospital General de México, donde se revisaron 3346 protocolos de autopsias, encontrándose 174 casos bacteriana positivos para meningitis. El 17% corresponden a adultos mayores y el 15% a recién nacidos. En 117 casos se describió un foco infeccioso primario, con mayor frecuencia en el aparato respiratorio, después en el aparato urinario y por ultimo en el oído. Los factores predisponente fueron diabetes melitus en 14.4%, cáncer en 10.8%. Las manifestaciones clínicas mas frecuentes fueron crisis convulsivas en 47 casos, fiebre en 35 casos, cefalea en 30 casos, rigidez de nuca en 29 casos, somnolencia en 29 casos. En cuanto al análisis de LCR en 24 casos, el 37.5% fueron cocos gram positivos, 16.6% fueron bacilos *pseudomonas sp*, 12.5% bacilos gram negativos, 8.3% enterobacter, 8.3% *S pneumoniae*. No se encontraron casos asociados a meningococo⁸

Factores Predisponentes

La edad y su relación con la capacidad inmunológica del huésped constituye un factor decisivo en la susceptibilidad para padecer meningitis o cualquier otra infección invasiva. El niño recién nacido, por ejemplo tiene mayor susceptibilidad debido a la inmadurez del sistema inmologico humoral y celular con el que cursa este grupo etario. La respuesta quimiotactica de los polimorfonucleares del recién nacido esta disminuida, la capacidad de movilización de los polimorfonucleares desde la medula osea a la circulación también es pobre. Además están alteradas la capacidad de adherencia y de deformación de los neutrófilos de este grupo de niños. Por otro lado la

⁷ VAN DE BEEK et al, Nosocomial bacterial meningitis . The New England J. Medicine 2010: 362:146-154

⁸ MIER MALDONADO. Leptomeningitis piógena. Estudio clínico patológico de 16 años de autopsias. Patología Revista Latinoamericana. Vol 49, No 3, julio-septiembre de 2011

respuesta humoral se caracteriza por una pobre reserva de anticuerpos específicos, actividad disminuida del complemento en sus dos vías, pero con mayor importancia en la vía alterna, los niveles de fibronectina y de factores quimiotácticos están disminuidos y los niveles de proteína C reactiva están muy elevados. La desnutrición característica de un gran número de niños en los países en desarrollo como el nuestro, es un factor más que condiciona riesgo elevado de enfermedad infecciosa grave. El paciente desnutrido tiene vulnerabilidad a los procesos infecciosos pues están afectadas sus barreras anatómicas, (piel y mucosas); el sistema fagocítico, ya que su reserva medular de polimorfonucleares está disminuida; las funciones intrínsecas de los leucocitos están deterioradas, su respuesta inmune humoral también es deficiente y los niveles séricos de complemento están disminuidos especialmente C3, factor B y la actividad hemolítica total. Por otro lado la presencia de alteraciones específicas de la inmunidad ya sean adquiridas como el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), cáncer o la terapéutica inmunosupresora en transplantados, o congénitas como la inmunodeficiencia selectiva del IgG2 e IgG4, son también factores de riesgo.

Aunque se ha postulado la probable predisposición genética e infecciones por determinados gérmenes, esta situación no se ha comprobado, la diferencia de incidencia de meningitis bacteriana, principalmente por *H. influenzae* entre ciertas poblaciones como la raza negra, los esquimales etcétera, parece estar más relacionada con las condiciones de vida que con factores genéticos específicos.

Es bien conocido que el tener asplenia congénita o adquirida, así como hiperesplenismo como el que acompaña a la hipertensión portal, predisponen a l niño a enfermedades invasivas por gérmenes encapsulados tales como neomococos, *H. influenzae* tipo b y meningococo. La susceptibilidad de estos pacientes a infecciones por gérmenes encapsulados depende de la edad del niño en el momento de la esplenectomía, el tiempo transcurrido desde la cirugía y las indicaciones de la misma. La anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías, también se caracterizan por esta susceptibilidad.

El permanecer por tiempo prolongado en lugares hacinados como casas, hogar, internados, guarderías, etcétera es también un factor de riesgo de enfermedades infecciosas no solo respiratorias y gastrointestinales, sino también de infecciones invasivas como la meningitis bacteriana. Entre más niños por grupo y entre más horas pase el niño en la guardería mayor es el riesgo de enfermedad infecciosa. Este riesgo se incrementa debido a que la frecuencia de infecciones respiratorias anuales es mayor en niños de guardería, en estos niños se les incrementa la colonización temprana de gérmenes como *H. influenzae* tipificables y no tipificable y *S. pneumoniae*. Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la incidencia de neumococo resistente se incrementa en estos niños.

La inmunización contra *H. influenzae* tipo b con vacuna conjugada protege hasta en 95% de infecciones invasivas por este germen, de manera que no estar inmunizado también debe considerarse como un factor de riesgo.

La hospitalización prolongada y los procedimientos a los que se somete a un paciente internado en una unidad de cuidados intensivos, también constituyen factores de riesgo de infección invasiva como la meningitis. En estos casos los gérmenes habituales no son los mismos que los que atacan a la población abierta en la comunidad. Intervienen factores como el uso de procedimientos invasivos, la administración de esquemas antimicrobianos de amplio espectro.

Presentación Clínica

La presentación clínica de la meningitis varía según el grupo etario en el que se presente y depende de factores subyacentes como: estado de inmunidad del niño, tamaño del inoculo, germen causal, tratamiento previo; entre las más importantes.

Cuadro clínico según la edad

Periodo neonatal.

En los recién nacidos es importante tomar en cuenta la presencia o no de factores de riesgo: ruptura prematura de membranas, producto de pretérmino (de menos de 2,500 g), fiebre materna en el periodo perinatal, corioamnionitis, o persistencia de taquicardia fetal. La meningitis neonatal es tres veces más frecuente en niños con bajo peso al nacer. La meningitis neonatal temprana usualmente ocurre en las primeras 24 a 48 hr de vida extrauterina y su presentación clínica es muy inespecífica, incluyendo datos como: letargia, rechazo al alimento, distermias, ictericia, palidez, distensión abdominal, dificultad respiratoria, apneas, bradicardias e irritabilidad. Cuando se sospecha sepsis en un recién nacido se debe descartar la existencia de meningitis, pues la BHE a esta edad aun no se ha cerrado por completo y los datos clínicos de una y otra son indistinguibles; por otro lado los recién nacidos con sepsis tienen meningitis hasta en 40% de los casos. La existencia de llanto de alto tono debe sugerir la posibilidad de meningitis. La dificultad respiratoria y una fontanela abombada, son hallazgos frecuentes en la meningitis neonatal. Las crisis convulsivas son más comunes en este grupo de niños que en aquellos de mayor edad. Por lo regular el clásico síndrome meníngeo no se presenta en los neonatos con meningitis, de manera que cualquier combinación de los datos mencionados anteriormente, obliga a sospechar el diagnóstico e iniciar tratamiento. Realizar toma de sangre para biometría hemática, examen general de orina, hemocultivo, urocultivo, histoquímico y cultivo de LCR, así como pruebas inmunológicas. Cuando los datos clínicos sugestivos inician después del quinto al séptimo día, es muy probable que el germen se haya adquirido en el periodo post parto en la sala de labor o en el cunero. El quejido espiratorio y el rechazo de la vía oral son datos comunes de meningitis en el recién nacido.

L. monocytogenes suele ser causa de meningitis en etapas tardías del periodo neonatal, y puede manifestarse como disfunción de SNC con datos de focalización, letargia o convulsiones. La meningitis neonatal por *Citrobacter diversus* suele asociarse a abscesos cerebrales, por lo que el aislamiento de

este germen obliga a la realización de una tomografía axial computarizada suela manifestarse con datos de focalización. La edad gestacional, el agente causal, la presencia de una lesión cerebral previa y las condiciones de examen neurológico inicial, son factores importantes de valor pronóstico en los recién nacidos con meningitis.

El periodo de mayor riesgo de meningitis se encuentra entre los 6 y los 12 meses de edad, debido a la disminución de anticuerpos maternos transmitidos en útero pasivamente, esto también coincide con la mayor incidencia de bacteriemia oculta. La posibilidad de bacteriemia oculta en un niño febril de esta edad sin foco infeccioso evidente, varía entre 3 y 10%, y las posibilidades de desarrollar meningitis bacteriana en estos casos es de 10 a 20% dependiendo de varios factores como: grado de fiebre, agente causal etcétera. Existen dos formas de presentación de la meningitis en los niños, una es de forma insidiosa, lentamente progresiva y generalmente precedida de un proceso febril de vías respiratorias o gastrointestinales, la otra forma es de inicio súbito y fulminante sin antecedentes patológicos de interés. Las formas fulminantes suelen ser producidas por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* aunque cualquier germen puede verse implicado. Es importante tener en cuenta que entre 50 a 75% de los casos tiene en antecedente de infección respiratoria superior .

Lactante de uno a tres meses

En este grupo etario, la enfermedad se caracteriza por: fiebre, vomito, irritabilidad y frecuentemente convulsiones. Un signo común y muy sugestivo es la fontanela tensa y abombada.

Debido a que los niños entre 2 y 3 meses de edad tiene manifestaciones muy inespecíficas y que en muchas ocasiones el único dato clínico es la fiebre, hay que pensar en la posibilidad de bacteriemia oculta y riesgo de meningitis. En Nueva York en la Universidad de Rochester se han validado los criterios de bajo riesgo de infección bacteriana grave para niños de este grupo de edad. De manera que si un lactante de menos de tres meses no cumple los criterios mencionados es un paciente con alto riesgo de bacteriemia como la meningitis, debe someterse a hemocultivo, urocultivo, estudio histoquímico y cultivo del LCR. De modo que es importante que esta tipo de pacientes se hospitalice para someterse a un nuevo hemocultivo y punción lumbar después de 6 a 12 horas de la punción inicial, dependiendo de su evolución. Es importante el juicio clínico del medico de primer contacto que es decisivo para el oportuno diagnóstico y tratamiento de la meningitis en este grupo de niños.

Lactante Mayor de Tres Meses

A la exploración física, los datos meníngeos como: hiperreflexia, signo de Kerning, rigidez de nuca, signo de Brudzinski, etcétera, son mas constantes, de manera que entre los 2 y 5 años de edad, el cuadro clínico ya es mas característico. En el niño de 3 a 18 meses de edad los signos cardinales de

meningitis son: letargia progresiva hasta el coma, vomito, confusión y rigidez de nuca. La cefalea es un dato inconstante que es más común en niños mayores.

La fiebre suele ser un dato presente, pero un niño con meningitis, puede estar afebril en el momento de la consulta hasta en 44% de los casos.

La fiebre es un dato clínico casi constante en la meningitis bacteriana. Sin embargo, el niño muy pequeño puede presentarse con hipotermia en lugar de fiebre. Entre mayor es el grado de fiebre, mayores son las posibilidades de que el lactante este cursando con un cuadro de meningitis; las posibilidades aumentan, arriba del 70% cuando la fiebre es mayor a 41.1° C. Del mismo modo la fiebre de difícil control se asocia a proceso bacteriano invasivo.

El vomito y la cefalea, son datos mas constantes en lactantes mayores y niños. Es también importante tener en cuenta que un cambio en la conducta afectiva puede ser un dato de meningitis, pueden existir datos clínicos como parálisis facial. Los datos de focalización como: debilidad localizada, hemiparesia, convulsiones focalizadas, etcétera, suelen ser datos que se presentan en la meningitis, no obstante es importante descartar hipertensión endocraneana cuando se presentan datos de focalización antes de realizar una punción lumbar.

El síndrome meníngeo esta ocasionado por la combinación de síntomas y signos secundarios a la hipertensión endocraneana (cefalea, vomito etcétera) y a la irritación de las raíces raquídeas. Esto último ocasiona una sintomatología que refleja el intento del cuerpo para evitar la tracción de las fibras nerviosas inflamadas e hiperirritables. Esta caracterizado por rigidez de nuca: es un dato muy característico pero inconstante en niños muy pequeños. En niños mayores puede ser tan importante que se logre levantar al niño en una pieza, sosteniéndolo solo por el occipucio. En los casos de evolución rápida con afectación del estado de alerta, el estupor el estado de coma que se presentan en etapas tempranas, pueden ocultar la rigidez de nuca.

Signo del tripode: es poco común en los niños y esta caracterizado por la incapacidad del sujeto para incorporarse, a partir de la posición en decúbito dorsal a la posición de sentado sin utilizar sus brazos (no pueden hacer abdominales).

Signo de Kerning: es la limitación dolorosa de la extensión de la pierna sobre la rodilla, con flexión inicial del muslo sobre el abdomen. Vincent y Col. Sugieren que la exploración del niño en posición de sentado, y extendiendo las articulaciones de la rodilla generara rigidez de cuello. AL parecer esta maniobra es más sensible y específica para detectar irritación de las meninges.

Signo de Brudzinski: esta caracterizado por la flexión involuntaria de las rodillas al flexionar la cabeza del niño estando en decúbito dorsal.

Signo de Babinski: estimulando la planta del pie con un objeto romo, con la pierna extendida y en decúbito prono, estímulo que debe partir del talón, seguir

el borde externo del pie y continuar a través de las articulaciones tarsofalangicas, se encontrara torsiflexion del dedo gordo y separación de los restantes dedos. Esta respuesta es ocasionada por afectación de la vía piramidal. La interpretación clínica de esta signo, debe realizarse con cautela comparando entre si la reacción de ambas extremidades y repitiendo el examen en diferentes condiciones y recordando que el recién nacido tiene este reflejo como parte normal de su exploración neurológica. Cuando por alguna circunstancia no es posible explorar la planta del pie, es conveniente buscar la dorsiflexion de los dedos mediante los reflejos de Shaddock, el cual es similar a la exploración descrita de la planta del pie, pero por debajo y alrededor del maleolo externo; signo de Oppenheim, que consiste en presion intensa con el pulgar e índice sobre la superficie anterior de la tibia, desplazándose lentamente de arriba hacia abajo; el signo de Gordon, consiste en la dorsiflexion de los ortejos, al apretar fuertemente los músculos de la pantorrilla.

Las convulsiones ocurren en 25 a 30% de los niños con meningitis durante el primer o segundo día de la enfermedad; son secundarias a edema cerebra, pero si estas son focalizadas tienen mal pronóstico. Las convulsiones focalizadas son mas comunes en meningitis por H. influenzae tipo b y por neumococo, que aquellas producidas por meningococo. Las convulsiones pueden ser parciales o generalizadas. Las convulsiones focalizadas se asocian con mas frecuencia a alteraciones electroencefalograficas que las convulsiones generalizadas.

La encefalitis viral por virus herpes, suele presentarse con crisis convulsivas focalizadas. Siempre que se tiene un cuadro de focalización, deberá pensarse en la presencia de abscesos cerebrales, principalmente si existe el antecedente de otitis crónica, que condicionan aumento de la presión intracraneana..

La combinación de fiebre y petequias es siempre un dato de alarma que puede hablar de un cuadro meningococcico, no obstante la coagulación intravascular diseminada se presenta en el curso de la enfermedad. Una púrpura extensa y estado de choque que ocurren dentro de las primeras 12 a 24 hrs, tiene pobre pronóstico. La entidad conocida como púrpura fulmínate, consiste en cuagulopatía de consumo con desequilibrio hemodinámico grave, falla miocárdica, alteraciones neurológicas, pero sin la presencia de signos meníngeos. Es ocasionada principalmente por meningococo, aunque otros gérmenes pueden estar implicados.

El edema de papila es un hallazgo poco común en niños con meningitis bacteriana, aun en aquellos que tiene elevada la presión intracraneala. Las artralgias pueden presentarse como parte del cuadro clínico de meningitis. Por lo regular no se aísla germen en el líquido de las articulaciones afectadas. Es muy importante el adecuado monitoreo para detectar a tiempo posibles complicaciones al tratamiento. Datos como frecuencia cardiaca, tensión arterial, presión venosa central, llenado capilar, diuresis horaria, balance de líquidos, diferencia de temperatura central y periférica, estado de alerta, patrón de los pulsos, escala de Glasgow/ Pittsburg, pares craneales, perímetro cefálico,

patrón ventilatorio, etcétera, son de vital importancia en el manejo del niño con meningitis.

La presencia de una enfermedad infecciosa extracraneana, concomitante con la meningitis retrasaría el diagnóstico y el tratamiento adecuado. Las enfermedades extracraneanas más comunes son bronconeumonía, gastroenteritis, celulitis orbitaria, otitis media aguda o crónica, sinusitis y conjuntivitis purulenta.

Los hallazgos neurológicos focales en la meningitis bacteriana en el momento del ingreso, sugieren evolución complicada. Pueden indicar la presencia de necrosis cortical o de fenómenos vasculares oclusivos. Sin embargo algunos hallazgos son transitorios. De 10 a 24% de los pacientes presentan datos de focalización neurológica ingreso hospitalario por meningitis bacteriana.

La parálisis de los pares craneales es un dato común en la meningitis bacteriana. Quizá el par más afectado es el sexto, debido a su largo trayecto, lo que lo hace susceptible de compresión. El déficit del tercer y cuarto pares es también un hallazgo común, pero que suele ser transitorio. La afectación del nervio facial es un dato clínico que se reporta en varios casos de meningitis bacteriana. Cuando hay aracnoiditis importante alrededor del trayecto del nervio óptico se presenta compromiso del segundo par y esto lleva a atrofia óptica y pérdida de la visión. La endoftalmítis y el opsoclonos son raros

Diagnóstico

El diagnóstico de Meningitis Bacteriana en la población pediátrica se base en un cuadro clínico congruentes con alteraciones del sistema nervioso central más datos de infección. Es importante mencionar que se han descrito casos de Meningitis Bacteriana en los que el paciente se encuentra asintomático, o con síntomas muy inespecíficos. Es importante considerar otros datos que se pueden obtener de la historia clínica que nos puedan orientar hacia esta entidad patológica; un ejemplo claro es el antecedente de inmunizaciones, ya que la ausencia de la vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b y vacuna hepatavalente conjugada de neumococo, agregado a un cuadro clínico característico orientan hacia el diagnóstico etiológico. Otros datos de la historia clínica que orientan son los brotes endémicos intrafamiliares o en escuelas, internados, contacto con personas en prisiones, instituciones correccionales, lo cual se asocia a Meningitis Bacteriana por meningococo; es estos casos el cuadro clínico suele acompañarse de lesiones purpúricas diseminadas con zonas de vasculitis, lesiones orales herpetiformes; puede presentarse de forma fulminante asociada a datos de coagulopatía sistémica. El meningococo de tipo C también puede ocasionar una cuadro “en dos tiempos”, caracterizado por una aparente recuperación de la sintomatología, con posterior recaída con gravedad de los pacientes⁹. El cuadro clínico de la meningitis bacteriana por Neumococo es de instalación más abrupta con deterioro neurológico y estado de coma más agudo por sufrimiento neuromeningeo, con lo cual se requieren

⁹ GÓMEZ BARRETO *et al.* Meningitis bacteriana Parte I. Urgencias en Pediatría. . Bol. Med Hosp Infant Mex. Volumen 55. número 10, octubre 1998.

procedimientos invasivos para la medición de la presión intracraneal en una unidad de cuidados intensivos. Otro antecedente que nos orienta hacia una etiología por neumococo es la asplenia, es decir, la ausencia quirúrgica o funcional del bazo. La meningitis por H influenzae tipo b tiene un inicio más insidioso y en ocasiones se asocia a un cuadro previo de infección respiratoria aguda. Así mismo, este agente etiológico se asocia más a sordera como secuela tardía.

La fisiopatología de la meningitis bacteriana orienta hacia un proceso difuso meníngeo, lo cual correspondería a una alteraciones generalizado del sistema nervioso central, con poca posibilidad de focalización. Sin embargo, Gómez-Barreto et al refieren una incidencia de 14.6% de datos de focalización en meningitis por H. influenzae y 34% en meningitis por neumococo, con hemiparesias, monoparesias, cuadriparesias, fenómenos producidos por arteritis cerebrales con eventos de estenosis y/o espasmo que ocluyen las arteras, generando isquemias e infartos locales.

Cuando se sospecha de una neuroinfección en base a la historia clínica, cuadro clínico, se deben de realizar estudios de extensión para determinar un diagnóstico adecuado. Un estudio de biometría hemática nos puede ayuda para determinar la presencia de leucocitosis, con predominio de linfocitos, neutrófilos o alguna otra serie. En el caso de la meningitis bacteriana, la principal protagonista de la leucocitosis corresponde a neutrófilos por polimorfonucleares. Así mismo, se pueden encontrar formas inmaduras (bandas). También podemos encontrar leucopenia, principalmente cuando nos encontremos con casos que presenten sepsis avanzada, o en paciente cuyo agente etiológico sea el meningococo. Podemos encontrar anemia y trombocitopenia por sépsis. Se hablo de anemia en casos de infección por H influenzae.

Se debe realizar estudio de orina (examen general de orina, urocultivo) hemocultivo, así como cultivos de lesiones coexistentes como abscesos, secreciones, entre otros.

Otros estudio de laboratorio pueden ayudar con diagnósticos de complicaciones y otros problemas relacionados a sepsis e hipertensión endocraneana, como son química sanguínea, glucemia, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, osmolaridad sérica y urinaria, electrolitos urinarios.

Los reactantes de fase aguda ayudan a distinguir procesos inflamatorios inespecíficos como la velocidad de sedimentación globular, hasta procesos bacterianos, como son la proteína C reactiva y procalcitonina.

Noda Albelo et al, realizaron un estudio del valor pronostico y discriminatorios de la interleucina-6 y la proteína C reactiva en la meningitis en Cuba. Se selecciono una muestra de 18 pacientes con meningitis, 6 de los cuales fueron de etiología bacteriana y 12 pacientes con diagnostico de meningitis aséptica. A ambos grupos se les realizo cuantificación de interleucina 6 y proteína C reactiva en el LCR y el suero. Las concentraciones de interleucina 6 en el LCR resultaron superiores a las del suero de estos pacientes y a las del LCR y suero

de pacientes con meningitis aséptica. La proteína C reactiva alcanzó cifras superiores en el suero de la meningitis bacteriana. Con lo cual se concluye que estos marcadores pueden contribuir a la precisión del diagnóstico diferencial entre meningitis aséptica y bacteriana.¹⁰

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es de gran ayuda diagnóstica cuando se tienen las herramientas para realizarlo y la capacitación adecuada. El recuento de leucocitos en LCR suele ser superior a $1000/\text{mm}^3$ con un predominio de neutrófilos de 75 a 95%. Se ha relacionado el aspecto del mismo con el grado de leucocitosis, por lo que se dice que puede lucir turbio cuando excede 200 a 400 leucocitos/ mm^3 . Los neonatos sanos normales, pueden llegar a tener hasta 30 leucocitos/ mm^3 , pero los niños mayores sin meningitis tienen menos de 5mm^3 . Aproximadamente 20% de los pacientes con meningitis bacteriana tienen menos de 200 leucocitos/ mm^3 . Puede existir predominio de mononucleares en el inicio de la meningitis bacteriana. Por el contrario, en el caso de meningoencefalitis viral, puede existir en etapas iniciales predominio de polimorfonucleares, posteriormente modificándose a predominio de mononucleares, que es la característica de esta entidad. Se habla de un reporte de tinción de gram positivo en 70 a 90% de los casos de meningitis bacteriana. Leal- Zanatta et al en un estudio retrospectivo en el Hospital central Militar, se evaluaron los resultados de las pruebas en LCR; la sensibilidad para cada estudio fue citoquímica 95%, tinción de gram 99%, cultivo 100%, coagulación 100%.¹¹

Una dificultad diagnóstica en la evaluación del niño con sospecha de meningitis bacteriana es la interpretación de LCR de un paciente que ha recibido tratamiento antibiótico previo (generalmente vía oral). Se considera que 25 a 50% de los niños que son evaluados por meningitis bacteriana han recibido antibióticos orales, pudiendo lucir estéril.

Una punción lumbar traumática dificulta el diagnóstico de meningitis. La toma de LCR por punción lumbar en un espacio superior permite la obtención de un líquido menos hemorrágico, aunque no libre de hematíes. En estos casos, el contenido de leucocitos y proteínas nos puede ser interpretado correctamente.

Otro elemento diagnóstico en la punción lumbar es la presión de apertura, es decir, la presión en la que se encuentra el líquido cefalorraquídeo, la cual se mide en cm de agua con un dispositivo especial, parecido al medido de la presión venosa central. *Tunkell y Sheld* realizaron un reporte de artículos seleccionados acerca de meningitis bacteriana aguda de 1980 a 1995, en donde se encontró que la presión de apertura del LCR está virtualmente elevada en todos los casos (más de 60mmHG).¹²

¹⁰ NODA ALBELO et al. Valor Pronóstico y discriminatorio de la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la meningitis. Revista Cubana de Pediatría. Abril de 2009.

¹¹ LEAL-ZANATTA ET AL. Utilidad del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de Meningitis Bacteriana. Informe de un año. Revista de Sanidad Militar, sep-oct 1999. Vol 53, No.5.

¹² TUNKEL et al. Treatment in bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep 2022; 4 7-19

En un estudio retrospectivo de niños con diagnóstico de meningitis bacteriana de 1 mes a 18 años realizado en el Hospital Infantil de México por Franco¹³ Paredes et al, se identificaron 218 casos de los cuales 131 eran masculinos y 87 femeninos. 85 casos correspondían al grupo de edad entre 1 a 6 meses, 56 casos entre 6 a 12 meses, 61 casos entre 1 y 5 años y 16 años mayores a 5 años. El patógeno más común identificado, fue el HiB (por cultivo de LCR o coagulación) con el 50 % de los casos, seguido por *S. pneumoniae* en 31% de los casos y *N. meningitidis* en 2% de los casos (4 pacientes). Otros patógenos como bacterias gram negativas principalmente se encontraron en el 6%. Según el grupo de edad se encontró que la enfermedad por neumococo se encontró en todos los grupos de edad siendo más frecuente en mayores de 1 año. Los casos de meningitis secundaria HiB ocurrieron en todos los grupos de edad, siendo más frecuente entre 6 meses a 3 años. En el estudio se identificó que el microorganismo más común antes de la introducción de la vacuna de HiB, son los siguientes: HiB 64%, neumococo 22%, y meningococo 0.5%. Posterior a la vacunación (1999 a 2003) 14% por HiB, 54% *S. pneumoniae* y 5% meningococo. Se puede observar que la incidencia del HiB disminuyó de 64% a 14% ($p < 0.001$) posterior a la introducción de la vacuna. Los casos de meningitis por neumococo no se modificaron significativamente. El cuadro clínico más común fue fiebre en 92% de los casos, vómito en 55%, irritabilidad en 54% y datos clínicos de focalización en 36% (principalmente mayores de 5 años). Con respecto a los paraclínicos, 2/3 de los pacientes desarrollaron anemia durante la hospitalización. Se identificó leucocitosis en el 70% de los pacientes, sin embargo solo 9% desarrollaron trombocitopenia. Los cultivos de sangre fueron positivos en 6% de los pacientes. En el LCR, la pleocitosis se encontró en el 96% de los pacientes, hiperproteínorraquia en 95% de los pacientes e hipogluorraquia en 78% de los pacientes. La triada clásica de pleocitosis, hipogluorraquia e hiperproteínorraquia se encontró en el 78% de los casos. Se observaron tinciones de gram positivas para bacterias en el 50% de los pacientes. El estudio de coagulación fue clínicamente útil en el diagnóstico en el 56% de los casos. El 16% de los pacientes fallecieron como resultado de la meningitis bacteriana y sus complicaciones.

En el estudio previamente citado de Correa Vega del año 2003 en Venezuela con el reporte de casos de Meningitis Bacteriana demuestra predominio del sexo masculino (64.3%). Dentro del cuadro clínico, resalta que el 35.7 % de los pacientes presentó crisis convulsivas antes de el diagnóstico. En cuanto a los agentes etiológicos, en el 57.1% de los casos se aisló *S. Pneumoniae*, 14.3% *H. influenzae*, 7.1% *N meningitidis*. Dentro de las complicaciones el 7.1% presentó estado convulsivo, higroma, absceso cerebral, hidrocefalia, y el 21.4% edema cerebral. Dentro de las secuelas neurológicas, 15.4% presentó parálisis cerebral, 7.7% parálisis de algún nervio craneal, 66.6% mostró hipoacusia.

¹³ FRANCO-PAREDES, LAMMOGLIA, HERNANDEZ, SANTOS-PRECIADO. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in mexican children: 10-years experience (1993-2003). International Journal of infectious diseases; 2008, 12, 380-386

En un estudio por Dueger et al que se realizo de 1996 a 2005 en niños de Guatemala, se compararon los niños con diagnóstico clínico confirmado y aquellos con cultivo y prueba de aglutinación negativa. La causa mas común de Meningitis bacteriana, fue por *H. influenzae* tipo b, seguido por *S. pneumoniae*. El 57% de los casos fueron masculinos, la edad media de presentación fue de 6 meses, con la media en 10.4 meses; se observo una mortalidad de 27.6% en comparación con otros estudios.¹⁴

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Juárez de México por De León, durante 2004 al 2005, se analizaron 20 pacientes (12 hombres, 8 mujeres), con 12 casos con diagnostico final de meningitis bacteriana, se encontraron los datos clínicos mas frecuentes, irritabilidad 80%, Kerning 60%, Brudzinsky 50% y somnolencia 30%. 70% de los pacientes presentaron leucocitosis. La mayoría de los pacientes que acudieron eran de la Delegación Gustavo A Madero y del municipio de Ecatepec en el estado de México.¹⁵

Pregunta de Investigación

¿Cual es la epidemiología, microbiología y cuadro clínico de los pacientes con meningitis bacteriana del Hospital Infantil de México Federico Gómez en la actualidad?

Planteamiento del Problema

La introducción de las vacunas contra infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo B y Neumococo en el mundo han modificado el comportamiento de las enfermedades. En nuestro país, existiendo estas dos vacunas en el esquema nacional de vacunación, siendo un país en vías de desarrollo, con predominio de pobreza, así como zonas marginadas, se ha modificado la clínica, epidemiología y microbiología de la meningitis bacteriana.

Existen cambios importantes en la etiología de la meningitis bacteriana debido a medidas de intervención de salud pública, modificando el comportamiento clínico.

Objetivos

1. Conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes con meningitis bacteriana en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

.1 Constatar los datos epidemiológicos de la Meningitis Bacteriana en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

¹⁴ DUEGER et al. Culture-and antigen negative meningitis en Guatemalan children. Rev Panam Salud Publica, 2008; 24 (4):248-55

¹⁵ DE LEON et al. Incidencia de meningitis bacteriana en el Hospital Juárez de México y datos clínicos mas frecuentes, boletín AMUP. 2006. 88 (4):118-136

.2 Conocer los cambios en el tiempo en los agentes patógenos de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Justificación

La meningitis bacteriana en México es una enfermedad con una frecuencia alta en la población pediátrica. Existen estudios descriptivos que arrojan información de la epidemiología, clínica y microbiología de la meningitis bacteriana en México antes del año 2003, con relevancia a las modificaciones condicionadas por la introducción de la vacuna conjugada de *Haemophilus Influenzae*. No existe la información de la meningitis bacteriana en la actualidad, posterior a la introducción de la vacuna conjugada heptavalente de Neumococo. La transición epidemiológica de México puede modificar la microbiología de la meningitis bacteriana en nuestro país, requiriéndose para ello la modificación en el Esquema Nacional de Vacunación.

Material y Método

Diseño: Estudio descriptivo transversal

Ubicación Espacio temporal: Servicio de Urgencias y Hospitalización del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Así mismo se utilizó información de los servicios de Bioestadística y Epidemiología, Archivo Clínico, Laboratorio Central.

Población: Pacientes admitidos al Hospital Infantil de México Federico Gómez de 0 meses a 17^a 11 meses con el diagnóstico de Meningitis Bacteriana de 01 enero de 2010 al 31 diciembre de 2012

Uso de Estadística Descriptiva

Limitaciones del estudio: Información basa en el expediente clínico.

Se revisaron las registro de ingresos al Hospital Infantil de México Federico Gómez de los servicios de Urgencias, Hospitalización de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, así como la información recabada por el servicio de Epidemiología y Bioestadística durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2011, con el diagnóstico de Meningitis Bacteriana. Se obtuvieron los expedientes con diagnóstico de meningitis bacteriana.

Definiciones

Se definieron a los paciente con Meningitis Bacteriana como

- 1) Cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo para bacterias patógenas.
- 2) Presencia de pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (Neonatos >32cel/mm³, Lactantes, niños y adolescentes >5cel/mm³) con alguna de las

siguientes alteraciones: a) cultivo de LCR positivo, b) prueba de antígenos en LCR positiva (coaglutinación), tinción de gram positiva para bacterias, c) exudado faríngeo positivo para *N. meningitidis* en los paciente con púrpura, d) alteración en la concentración de glucosa y proteínas.

- 3) Cuadro clínico sugestivo de meningitis bacteriana valorado por médico pediatra o residente de pediatría más hemocultivo positivo para bacterias características de meningitis bacteriana (*S. pneumoniae*, estreptococo del grupo B, *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *L. monocytogenes*)
- 4) Cuadro clínico sugestivo de meningitis bacteriana valorado por médico pediatra o residente de pediatría más estudio de líquido cefalorraquídeo con aglutinación en látex positiva.

Criterios de Inclusión

Pacientes admitidos al Hospital Infantil de México Federico Gómez de 0 meses a 17^a 11 meses con el diagnóstico de Meningitis Bacteriana de 01 enero de 2010 al 31 diciembre de 2012

Criterios de Exclusión

- 1) Paciente con antecedente de procedimientos neuroquirúrgicos.
- 2) Meningitis nosocomial
- 3) Expedientes incompletos o ausentes.
- 4) Expedientes con diagnóstico de Meningitis bacteriana sin cumplir con la definición diagnóstica ya descrita.

Se obtuvo la información de los pacientes en el Archivo clínico con el número de expediente de los pacientes, corroborándose nombre y diagnóstico con los criterios ya definidos.

Se obtuvieron los datos personales como edad, género, iniciales, fecha de nacimiento, procedencia. Datos de su hospitalización como fecha de ingreso, servicio de ingreso y de egreso, diagnóstico de base, fecha en que se realizó el diagnóstico, así como tratamientos previos con antimicrobianos, y tiempo de duración de este tratamiento. Así mismo se recabaron los síntomas principales al diagnóstico, los resultados de biometría hemática, proteína C reactiva; citológico, citoquímico, y Gram del líquido cefalorraquídeo, así como cultivos positivos para bacterias patógenas de líquido cefalorraquídeo o sangre. Se excluyen aquellos cultivos con microorganismo no patógenos como *Stafilococcus epidermidis*, entre otros.

Resultados.

Se obtuvo un total de 19 pacientes, de los cuales 12 (63.1%) son de género masculino y 7 de género femenino (36.9%) (Gráfica 1). La mayoría pertenecían a edad preescolar (13, 68.4%). Sólo se presentó un caso de neonato. Se puede observar la distribución en la grafica 1. El promedio de edad fue de 6 m0.5eses (5años). La moda fue de 12 meses. La mediana es de 29 meses (1.2meses)

El lugar de procedencia principal fue el Estado de México (47.3%), a pesar de que el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se encuentra ubicado en el Distrito Federal, con 31.6% de pacientes de esta misma entidad. (Gráfica 3)

EL tiempo de hospitalización estimado fue de 7 días a 15 días en el 47.3% de los casos, y cabe mencionar con el 26% de los casos estuvo más de 1 mes hospitalizado. (Grafica 4).

Los diagnósticos de base se dividieron en pacientes oncológicos, pacientes con antecedente de prematuridad, otros diagnósticos y pacientes sanos. Dentro de los diagnósticos oncológicos (3 pacientes) se encontró una leucemia linfocítica aguda, leucemia granulocítica crónica y un retinoblastoma bilateral. (Grafica 5)

Los paciente incluidos en el estudio en su mayoría tenían antecedente de uso de antibióticos entre los principales fueron amoxicilina, cefalosporinas de 2^a y 3^a generación y trimetoprim con sulfametoxazol. (Gráfica 6).

En HIMFG se pueden ingresar pacientes, dependiendo de su estado de salud a los servicios de urgencias, hospitalización, y traslados con ingreso directo a los

servicios de Unidad de cuidados intensivos neonatales Unidad de terapia intensiva pediátrica. Teniendo en cuenta el cuadro clínico de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana se esperaba su ingreso en los servicios de medicina clínica como es urgencias en donde se encontraron 12 ingresos, terapias intensivas con 2 ingresos. Existen 4 casos de ingresos a piso los cuales fueron aceptados por los servicios de infectología pediátrica (Gráfica 7)

Dentro de la captura de datos de los expedientes clínicos, se identificaron síntomas, referidos en el padecimiento actual como datos manifestados por los familiares y/o el paciente. Así mismo se determinaron los signos identificados por los médicos de los distintos servicios más frecuentes. (Tabla 1 y 2). La fiebre fue el síntoma de mayor predominio en los pacientes, con un 89.4% de los pacientes con presencia de este. No hubieron casos en los que la fiebre se refiriera o se identificara por los médicos al momento de la valoración que fuera mayor a 40 C. (Gráfica 9)

Se identificaron 8 pacientes que presentaron alteración en el estado de conciencia, dentro de los cuales se encontraron 2 pacientes con estado de estupor, y 6 que ingresaron con somnolencia. En el total de los casos se considero esto como signo y síntoma, ya que fue referido por los familiares, así mismo se refirió como signo en la exploración física.

Dos pacientes presentaron diarrea, sin embargo el tiempo de evolución de la misma fue mayor de 4 días por lo cual se puede determinar este síntoma como antecedente y no como cuadro clínico de la meningitis bacteriana. Se puede presumir la misma situación de la tos, ya que en la mayoría de los pacientes el tiempo de evolución era mayor a 1 semana y solo se identifico en 4 pacientes (21%).

Se identificaron los síntomas de ictericia y apneas únicamente en un paciente que pertenece al grupo de edad neonatal. Hacen falta mayor número de pacientes de este grupo de edad para darle validez a estos datos. Sólo se manifestó un caso con signos cerebelosos manifestado por marcha atáxica cerebelosa. Se observaron 4 casos (21%) de focalización los cuales fueron movimientos clónicos focales, afasia motora y disartria.

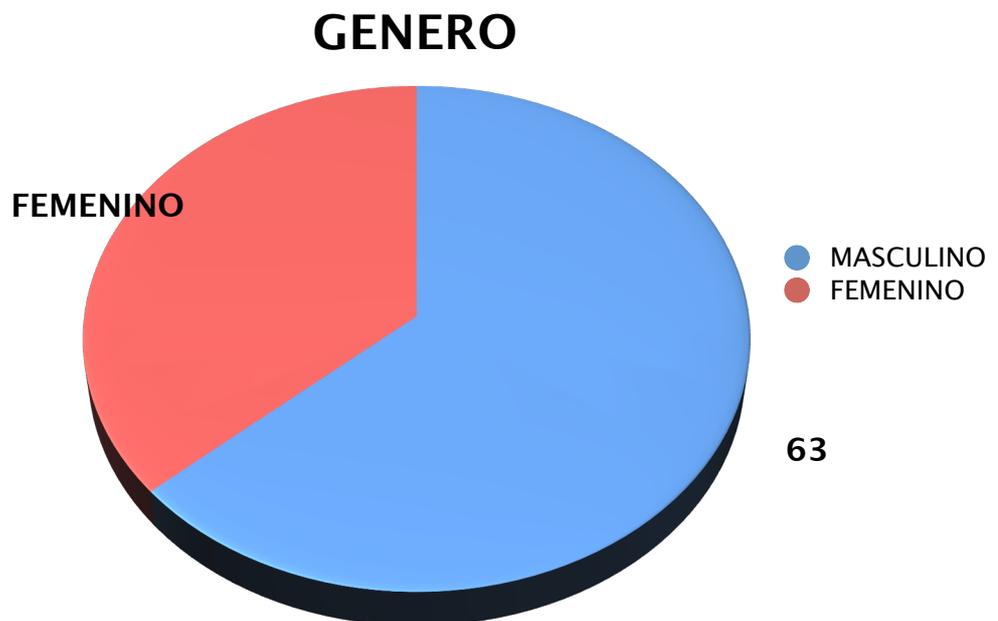
En cuanto a los resultados de laboratorio (Tabla 3 y 4, Gráfica 10 y 11). Se observó leucocitosis y leucopenia en el 84% de los casos, con predominio de neutrófilos en el 73% de los casos. Incluso la bandemia fue significativa, identificándose en el 26% de los casos. El 36.8% de los pacientes presentó anemia a su ingreso. No todos los pacientes contaban con estudio de proteína C reactiva, sin embargo de todos los pacientes el 21% de ellos se consideró positivo, con un valor mayor a 0.5mg/dl.

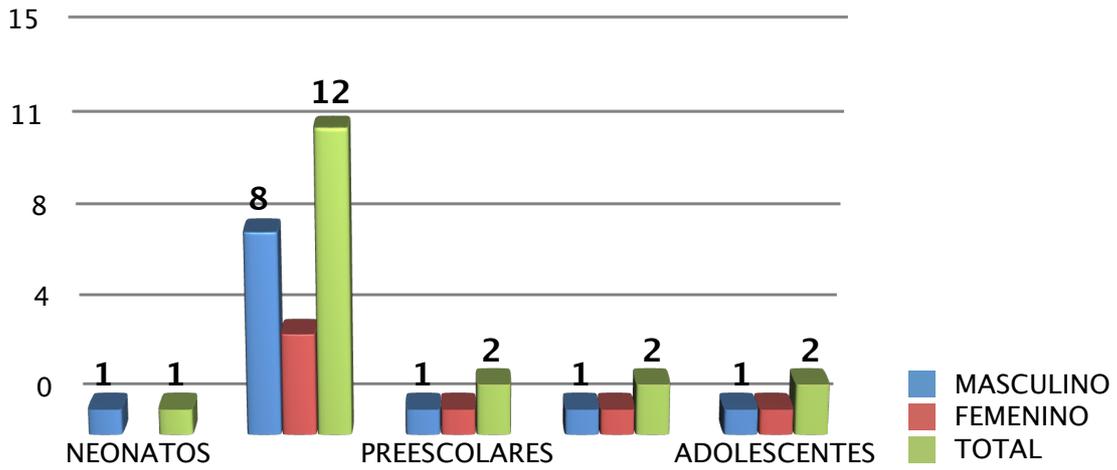
EL líquido cefalorraquídeo reporto crecimiento de microorganismos en el 21% de los casos, con 1 caso de *S. pneumoniae*, 1 caso de *Neisseria meningitidis*, 1 caso de *E. coli* y 1 caso de *Streptococo* del Grupo B (*S. agalactiae*). Por medio de coagulación en látex. Se identificaron 3 casos de *N. meningitidis*, 1 caso de *S. pneumoniae*. Dentro de las características del líquido cefalorraquídeo, se observo que en el 68 % de los casos se encontró incremento en la cantidad de proteínas para el grupo de edad, así como 57.8% con disminución de la glucosa en este medio. Sólo en un caso se reportó observación de microorganismos en la tinción de gram (diplococos gram negativos) corroborado con aglutinación en látex positiva para *N. Meningitidis*.

De los 19 pacientes dentro del estudio, 2 fallecieron (10.5%) durante su internamiento por complicaciones de la enfermedad (Choque séptico y muerte cerebral por aumento de la presión intracraneana).

GRAFICA 1. Distribución por género de casos con diagnóstico de meningitis bacteriana.

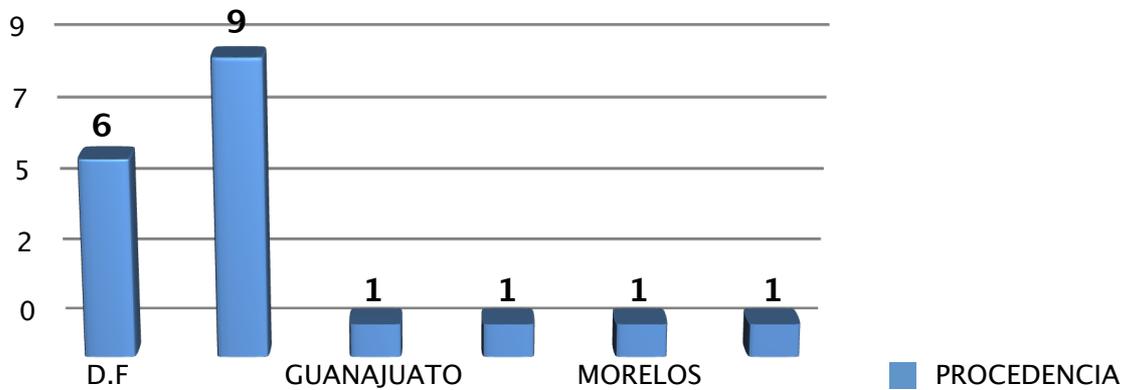
GRAFICA 2. Distribución por grupo de edad de los casos de meningitis bacteriana.





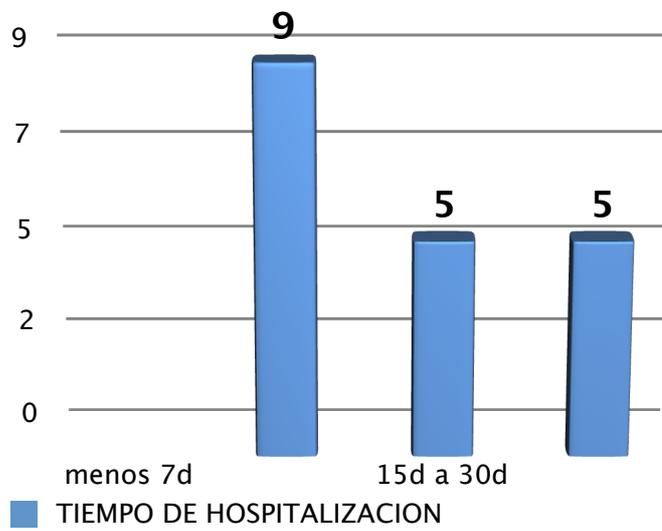
GRAFICA 3. Lugar de procedencia de los casos de meningitis bacteriana.

PROCEDENCIA



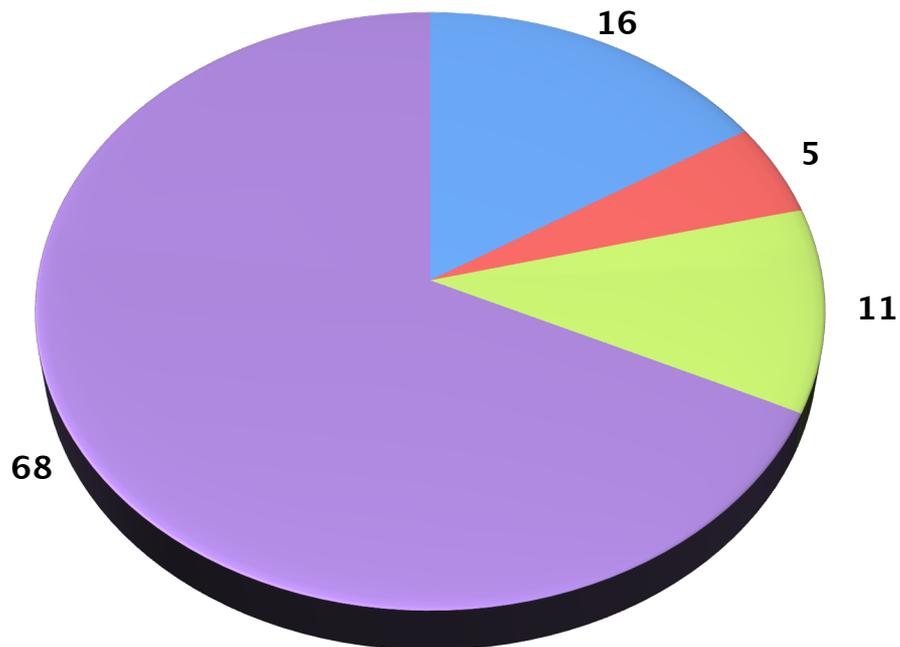
GRAFICA 4. Tiempo de hospitalización.

TIEMPO DE HOSPITALIZACION



GRAFICA 5. Diagnóstico de Base expresado en porcentaje.

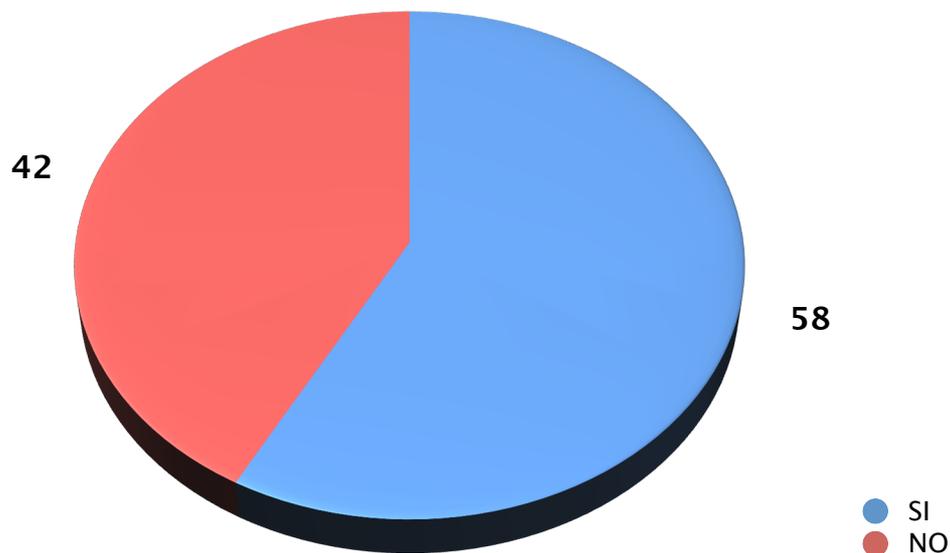
DIAGNÓSTICO DE BASE



- ONCOLOGICOS
- PRETERMINO
- OTROS
- SANO

GRAFICA 6. Relación de uso de antibióticos por más de 48hrs previo al diagnóstico expresado en porcentaje.

USO DE ANTIBIÓTICOS



- SI
- NO

GRAFICA 7. Servicio de ingreso al Hospital Infantil de México Federico Gómez a su ingreso.

SERVICIO DE INGRESO

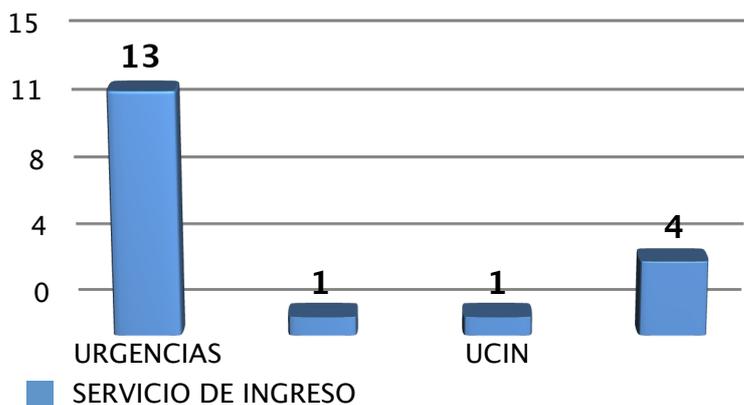


GRAFICO 8. TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD REFERIDO POR LOS FAMILIARES DE LOS PACIENTES.

TIEMPO DE EVOLUCION



TABLA 1. Síntomas presentados por los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana.

SINTOMA	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL 100%
FIEBRE	17 (89.4%)	2 (10.6%)	19

IRRITABILIDAD	10 (52.3%)	9 (47.7%)	19
ALTERACIÓN ESTADO DE ALERTA	8 (42%)	11 (58%)	19
CEFALEA	5 (26.3%)	14 (73.7%)	19
TOS	4 (21%)	15 (79%)	19
RIGIDEZ DE CUELLO	4 (21%)	15 (79%)	19
ASTENIA Y ADINAMIA	4 (21%)	15 (79%)	19
RECHAZO VIA ORAL	3 (15.8%)	16 (84.2%)	19
VOMITO	3 (15.8%)	16 (84.2%)	19
DIARREA	2 (10.5%)	17 (89.4%)	19
ICTERICIA	1 (5.3%)	18 (94.7%)	19
APNEAS	1 (5.3%)	18 (94.7%)	19

GRAFICA 9. Grado de fiebre como síntoma en pacientes con meningitis bacteriana expresada en grados centígrados.

Temperatura grados centígrados

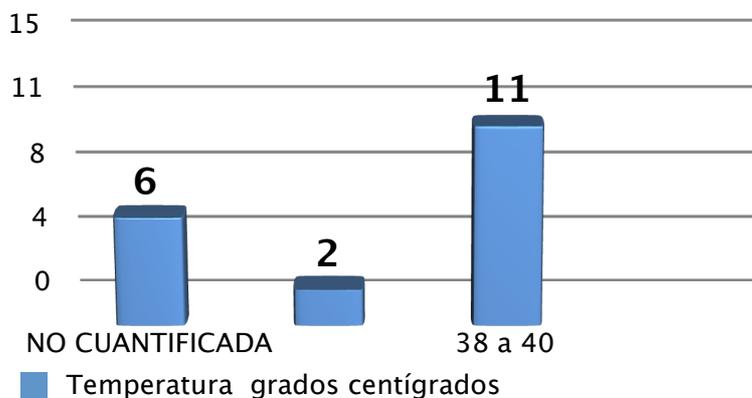
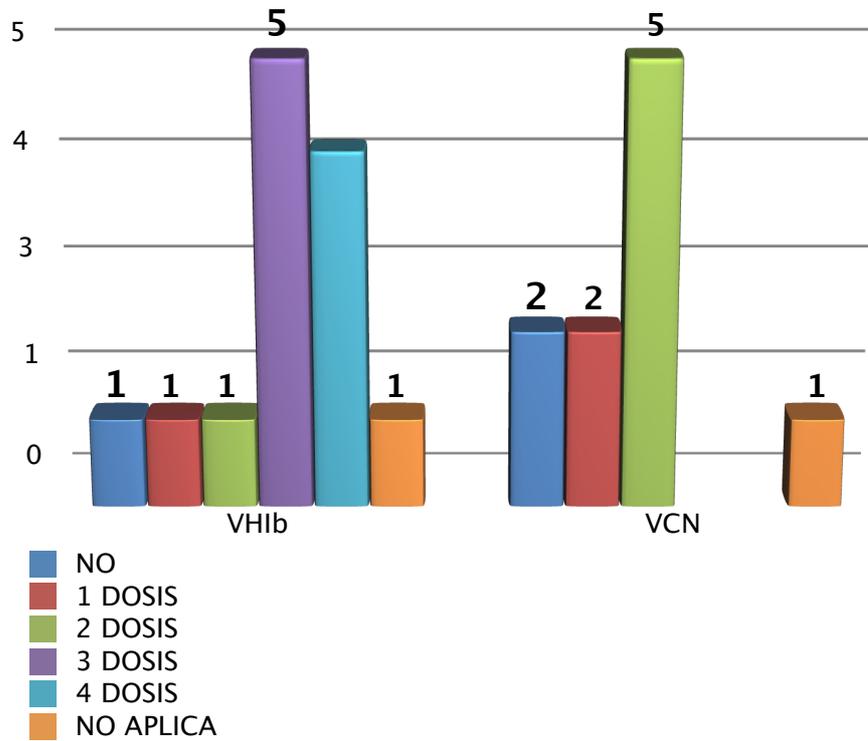


TABLA 2. Signos descritos en los pacientes con meningitis bacteriana.

SIGNO	PRESENTE	AUSENTE	TOTAL 100%
CRISIS CONVULSIVAS	11 (57.9%)	8 (42.1%)	19

SIGNOS MENINGEOS	8 (42%)	11 (58%)	19
AUMENTO DEL TONO	7 (36.9%)	12 (63.1%)	19
FOCALIZACIÓN	4 (21%)	15 (79%)	19
SIGNOS CEREBELOSOS	1 (5.3%)	18 (94.7%)	19

GRAFICA 10. Inmunizaciones de vacuna conjugada de *Haemophilus influenza* tipo b y vacuna heptavalente conjugada de neumococo.



GRAFICA 11. Resultado de cultivo y aglutinación de líquido cefalorraquídeo.

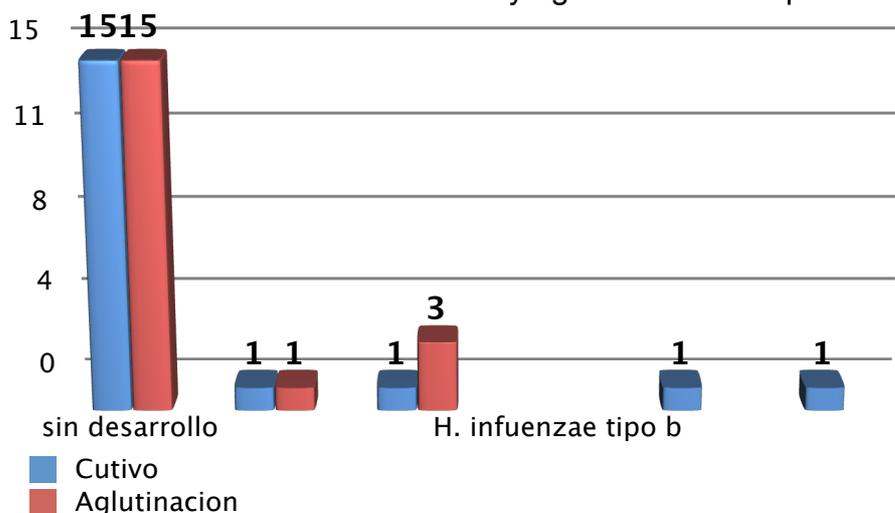


TABLA 3. Características de pruebas de laboratorio en los pacientes con meningitis bacteriana. (Biometría Hemática y Proteína C reactiva)

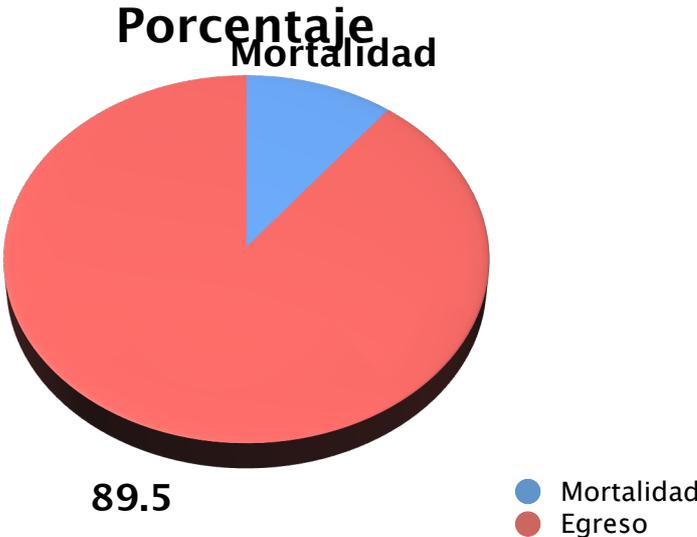
	SI	NO	SIN ESTUDIO
LEUCOCITOSIS	14 (73.6%)	5 (26.4%)	0
LEUCOPENIA	2 (10.5%)	17 (89.5%)	0
NEUTROFILIA/NEUTROPENIA	14(73.6%)	5(23.4%)	0
ANEMIA	7 (36.9%)	12 (63.1%)	0
BANDEMIA (>10%)	5 (26.3%)	14 (73.7%)	0
PCR POSITIVA (>0.5mg/dl)	4 (21%)	4 (21%)	11(58%)

TABLA 4. Características del Líquido Cefalorraquídeo en los pacientes con meningitis bacteriana.

	NORMAL	ALTERADO
Aspecto/color	8 (42%)	11 (58%)
Pleocitosis (>5 / mcl)	0	19 (100%)
Predominio PMN		12 (63.2%)
Glucosa	8 (42%)	11 (58%)
Proteínas	6 (31.6%)	13 (68.4%)
Tinción de Gram	0	1 positivo

Parametros de Normalidad Basados en *The Harriet Lane Handbook Custer et al.* Ed 18. Mosby Elsevier.

GRAFICA 12. Porcentaje de mortalidad.



DISCUSIÓN

La meningitis bacteriana es una entidad patológica presente en la población de México. Un tema que debe estar presente en la mente de todo médico en contacto con niños, siendo esta una de las poblaciones de más riesgo. La población infantil en México para el año 2010 se estima en 31.3 millones de personas menores de 15 años, correspondiendo a un 28% de la población total. Esta población se encuentra en riesgo de contraer una infección por alguno de los patógenos que causan esta patología. Es importante recordar la población de riesgo, pacientes con desnutrición, inmunosuprimidos, métodos invasivos, hospitalizaciones prolongadas. En este estudio se observaron 19 pacientes, de los cuales el predominio fue masculino (63.1%). En la gran mayoría de los estudios descriptivos de meningitis bacteriana se habla de un predominio masculino. Sin embargo no existe un grado de significancia que merezca atención especial para la prevención en este grupo. En estudio de diversas patologías neonatales se habla de una mayor susceptibilidad masculina a una mayor morbilidad. Sin embargo, por la poca muestra que representa en el estudio a la población neonatal, no es de significancia el género como variable de mayor riesgo para meningitis bacteriana.

El grupo de edad más frecuente fue en lactantes, siendo 5 años el promedio de los casos. En estudios descriptivos sobre meningitis Bacteriana como el realizado por Franco Paredes *et al*, el grupo de edad principal fue de lactante de 1 a 6 meses. Nuestro estudio coincide con el grupo de edad. Otros estudio citados en este documento como el descrito por Thigpen *et al* en Estados Unidos de America se acercan a los resultados de México, siendo el grupo de mayor incidencia de meningitis bacteriana 2 a 23 meses de edad.

El lugar de procedencia de la mayor parte de los pacientes corresponde al Distrito Federal y Estado de México, entidades federativas cercanas al Hospital Infantil de México Federico Gómez. Existen 4 pacientes que no correspondieron a la procedencia ya mencionada, en cuyos estados existen centros de referencia pediátrica con capacidad de atención de esta patología.

El tiempo de hospitalización promedio fue de 12 días, encontrándose el grupo de mayor número de casos entre 7 días a 15 días de hospitalización. Son pocos los casos que superan los 30 días, lo cual se atribuye a complicaciones como estado epiléptico, edema cerebra, sepsis, Neumonía Nosocomial, infección de accesos vasculares, entre otros.

En nuestro estudio, a diferencia de otros estudios realizados en nuestro país respecto a meningitis bacteriana, no se incluyeron en los criterios de exclusión a aquellos pacientes con diagnósticos de base. Siendo el Hospital Infantil de México Federico Gómez un hospital de tercer nivel de subespecialidades, se debe tener en cuenta los diagnósticos que comprometen el estado de salud de huésped, como es su estado nutricional, su inmunidad. Los principales diagnósticos de base de los pacientes incluidos en el estudio son pacientes Oncológicos en 3 casos, y en segundo lugar pacientes con antecedente de

prematuridad. No fue un factor que determinara una mayor morbilidad o mortalidad en los pacientes.

El uso previo de terapia antimicrobiana ha existido como un factor que puede afectar la clínica de la meningitis bacteriana en niños. Nigrovic et al menciona que lo único relevante que se modifica con el uso previo de antibióticos son la concentración de glucosa y de proteínas, habiendo menos casos de hipoglucorraquia e hipoproteinemia. En éste estudio el 58% de los pacientes recibió terapia antimicrobiana con anterioridad. Sin embargo esto no se relacionó con normalización del nivel de glucosa y proteínas, comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento previo.

EL tiempo de la evolución de el inicio de los síntomas en nuestro estudio de de menos de 5 días. Es de gran trascendencia el tiempo en que inicia la sintomatología, ya que un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes implica un mayor grado de morbilidad asociada.

El cuadro clínico característico en general se compone por fiebre (89.4%), irritabilidad (52.3%), y alteración del estado de alerta (42%). Con los estudios previos realizados en nuestro país en el 2003 coinciden como más frecuentes la fiebre y la irritabilidad. Es muy importante considerar procesos infecciosos a nivel del sistema nervioso central en pacientes con esta clínica. Así mismo, los signos encontrados son crisis convulsivas (57.9%) y signos meníngeos (58%).

Es notoria la ausencia de casos de MB por HiB gracias a la introducción de la vacuna para dicho germen. Sin embargo, respecto al uso de la vacuna conjugada hepatavalente del Neumococo, ningún paciente contaba con el esquema completó de 4 dosis. 5 paciente presentaron dos dosis, de los cuales ningún contrajo la enfermedad por *S. pneumoniae*. No existe información sobre los serotipos del neumococo. Otros estudio comparan los serotipos incluidos en la vacuna del neumococo para valorar la efectividad de dicha vacuna. Sin embargo en nuestro medio no se ha ampliado la investigación de los serotipos para fines de investigación. Esto generaría un gran impacto para el futuro del esquema de vacunación en nuestro país.

En cuanto a los microorganismos identificados, ya se por cultivo de LCR o identificación antigénica por medio de aglutinación, se encuentre en primer lugar *N. meningitis* con 3 casos y *S. pneumoniae* con 2 casos. Esta información es distinta a la reportada hace 10 años. Nuestro país pertenece a la categoría de países en vías de desarrollo. Otros países como el nuestro presentan aun mayor incidencia de casos por HiB, seguido por neumococo. Los países desarrollados como EUA muestran el efecto observado por la vacunación con disminución de los casos por HiB, e incluso por los serotipos de la vacuna del neumococo.

La leucocitosis y bandemia son datos relevantes en la identificación de la meningitis bacteriana. Así mismo, el cultivo del LCR y la aglutinación son las principales herramientas para la identificación de los microorganismo causales de la MB. LA PCR no resultó útil en nuestro estudio para identificar esta

patología. Otros estudios dan mayor significancia a este valor para predecir entre ena MB y una meningitis aséptica. No todos los pacientes de nuestro estudio cuentan con este reactante en su expediente, por lo que para estudios próximos es de relevancia solicitar este estudio de rutina ante la sospecha clínica de una infección del sistema nervioso central. Así mismo, se deberá considerar otros reactantes de fase aguda como es la procalcitonina, la cual no se encontró en el expediente de ningún paciente a su ingreso. Los datos más relevantes en el LCR siguen siendo la pelocitosis, con predominio de polimorfonucleares, así como la hiperproteínorraquia con hipogluorraquia. Se encontró la triada clásica en el 61% de los pacientes. La mortalidad se encontró dentro del rango que se habla mundialmente (5 a 30%), con 10.5% de los casos.

Falta información de otros centro hospitalarios de nuestro país para compara un ampliar la información sobre esta trascendente patología de la infancia. Así mismo es necesaria ampliar la información para tener una muestra más representativa que de información más significativa para poder compararla con otros centros hospitalarios de nuestro país y del mundo. La clínica y epidemiología en el transcurso de 10 años en nuestro país no ha sufrido cambios determinantes, sin embargo la microbiología se acerca a países desarrollados como Estados Unidos de América, en donde en el esquema nacional de vacunación se incluye la inmunización contra meningococo del grupo C. Es necesario ampliar la información para conocer la necesidad de esta bacteria en nuestro medio.

CONCLUSIONES

1. La meningitis bacteriana es un diagnóstico frecuente que requiere ser conocida por el personal médico para su diagnóstico y tratamiento oportuno.
2. No existe un predominio de género significativo para los casos con meningitis bacteriana.
3. Los pacientes lactantes son lo que tienen más riesgo de presentar meningitis bacteriana.
4. Los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana permaneces hospitalizados en promedio es de 7 a 14 días.
5. Gran parte de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana tienen antecedente de haber recibido tratamiento antimicrobiano previo, sin modificar la pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.
6. No existe correlación entre fiebre alta mayor a 40 C y el diagnóstico de meningitis bacteriana.
7. Lo síntomas referidos por los familiares de los pacientes en pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana son fiebre, alteración del estado de conciencia.
8. No hay datos concluyentes de la meningitis bacteriana en neonatología por la poca población de este grupo de edad en el estudio.
9. Los signos identificados por los médicos en pacientes con meningitis bacteriana que más se identificaron fueron alteración en el estado de alerta, crisis convulsivas y signos meníngeos, sin diferencia entre Kerning y Brudsky.
10. Los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana presentaron alteraciones en biometría hemática, con leucocitosis, leucopenia, predominio de polimorfonucleares.
11. La ausencia de la inmunización con la vacuna hepatvalente conjugada de neumococo fue un factor relacionada a la presentación de meningitis bacteriana
12. En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana no fue positiva la prueba de cultivo de líquido cefalorraquídeo, hemocultivo o aglutinación en látex. El microorganismo aislado con más frecuencia fue *N. meningitidis*, seguido por *S. pneumoniae*, *E. coli* y *Streptococcus* grupo B.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOMEZ BARRETO, JIMENEZ VELAZQUEZ, RODRIGUEZ SUAREZ. Meningitis Bacteriana. Parte I. Bol Med Hosp Infant Mex 1998. Vol 55. No 10.
2. JIMENEZ VELAZQUEZ GOMEZ BARRETO, RODRIGUEZ SUAREZ. Meningitis Bacteriana. Parte II. Bol Med Hosp Infant Mex 1998. Vol 55. No 11.
3. FRANCO-PAREDES, LAMMOGLIA, HERNANDEZ, SANTOS-PRECIADO. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in mexican children: 10-years experience (1993-2003). International Journal of infectious diseases; 2008, 12, 380-386
4. GOLNIK. Pneumococcal Meningitis Presenting with a Simple Febrile Seizure and Negative Blood – Culture Result. Pediatrics 2007; 120. Volumen 120 No 2
5. SCHUCHAT A, ROBINSON K, WENGER JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med.* 1997;337:970–976
6. SYRIOPOULOU V, DAIKOS GL, SOULIS K, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr Suppl.* 2000; 89:30–34
7. ARDITI M, MASON EO, BRADLEY JS, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics.* 1998;102:1087–1097
8. STANEK RJ, MUFSON MA. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1265–1272
9. CARROLL W, BROOKFIELD D. Lumbar puncture following febrile convulsion. *Arch Dis Child.* 2002;87:238–240
10. CABRERA RAYO et al. Enfoque actual del paciente con meningitis bacteriana aguda. *Med int Mex* 2005; 21:69-74
11. VAN DE BEEK et al, Nosocomial bacterial meningitis . The New England J. Medicine 2010: 362:146-154
12. ROMANO et al. Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría, Mayo de 1998, volumenn 5 No 28-89
13. RUIZ et al. Uso de una escala clínica predictiva para el diagnostico de meningitis bacteriana en pediatría. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría 2010. Vol 73 (1): 14-19
14. QUAGLIARELLO et al. Tratamiento de la meningitis bacteriana. Rev Cubana Med. 1998; 37(1): 36-47

15. *MARTIN et al.* Guías de manejo clínico: consenso de meningitis. Archivos venezolanos de Puericultura y Pediatría 2010; Vol 73 (4): 45-51
16. THIGPEN et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. N Engl J Med 2011; 364:2016-25
17. *BATLLE ALMODOVAR et al.* Meningitis bacteriana y *Pseudomonas aeruginosa*: a propósito de un caso. Rev Cubana Med Trop 2005;57(3)
18. *DIAZ ALVAREZ et al.* Treatment without antibiotics in febril infants presenting with cerebrospinal fluid pleocytosis and supposed viral meningitis. Revista Cubana de Pediatría 2011;83(1):1-13
19. *LEAL-ZANATTA et al.* Utilidad del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de Meningitis Bacteriana. Informe de un año. Revista de Sanidad Militar, sept-oct 1999. Vol 53, No.5.
20. *ANTONIUK* Estudio de 312 niños con Meningitis Atendidos en un Hospital Universitario al sur de Brasil. Medicina Buenos Aires. Volumen 69 Np 1 2008.
21. *SEUC et al.* Carga de la meningitis bacteriana en Cuba año 2000. Rev Cubana. Salud Pública 2008. Vol 34 No 2
22. *GUTIERREZ MANJARREZ et al.* Enterococcus faecium, agente etiológico de la Meningitis bacteriana aguda: caso reporte revisión de la literatura. Revista Mexicana de Neurociencia, 2010; 11(1): 107-110
23. *CORREA VEGA* Aspectos epidemiológicos y microbiológicos de la meningitis bacteriana en pediatría. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría vol XVII, Num 65. Julio-septiembre 2003.
24. *ZUAZO SILVA et al.* Meningitis bacteriana. Estudio bacteriológico de LCR en el Hospital Universitario de Haití. Mayo-octubre de 1997. Revista de enfermedades infecciosas en Pediatrics, 1999 vol 12 No 50
25. *TUNKEL et al.* Treatment in bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep 2022; 4 7-19
26. *DUEGER et al.* Culture-and antigen negative meningitis en Guatemalan children. Rev Panam Salud Publica, 2008; 24 (4):248-55
27. *DE LEON et al.* Incidencia de meningitis bacteriana en el Hospital Juárez de México y datos clínicos mas frecuentes, boletín AMUP. 2006. 88 (4):118-136
28. *LEE et al.* Impact of Haemophilus influenzae type conjugate vaccine of bacterial meningitis in the Dominican Republic. Rev Panam Salud Pública. 2008; 24 (3): 161-8

29. *REYNA –FIGUEROA et al.* Meningitis bacteriana en recién nacidos. Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología de 1990 a 1999. *Bol Med Hosp Infant Mex.* Vol 61, setiembre- octubre de 2004
30. *MIER MALDONADO.* Leptomeningitis piógena. Estudio clínico patológico de 16 años de autopsias. *Patología Revista Latinoamericana.* Vol 49, No 3, julio-septiembre de 2011
31. *NODA ALBELO et al.* Valor Pronóstico y discriminatorio de la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la meningitis. *Revista Cubana de Pediatría.* Abril de 2009.
32. *CORIA LORENZO, ESPINOZA OLIVA, GOMEZ BARRETO.* Meningitis bacteriana: conceptos prácticos para su abordaje. *Revista mexicana de Pediatría* 2000, vol 67 No 3:133-141.
33. *MORALES BEDOYA et al.* Epidemiología de la Meningitis, Una visión socio-epidemiológica. *Salud Uninorte.* Barranquilla 2006;22 (2):105-120.
34. *NEGRINI et al.* Cerebrospinal Fluid Findings in a Septic Versus Bacterial Meningitis. *Pediatrics* 2000; 105; 316
35. *STOLL et al.* To Tap or not to Tap: High Likelihood of Meningitis Without Sepsis Among Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics* 2004; 113;1181
36. *CURTIS et al.* Clinical Features Suggestive of Meningitis in Children: asistematic review of Prospective Data. *Pediatrics* 2010; 126;952.
37. *BERKLEY et al.* Indicators of Acute Bacterial Meningitis in Children at a Rural Kenyan District Hospital. *Pediatrics* 2004; 114;E713.
38. *NIGROVIC et al.* Effect of Antibiotic Pretreatment on Cerebrospinal Fluid Profiles of Children with Bacterial Meningitis. *Pediatrics* 2008;122;726.
39. *VAN WELL et al.* Twenty Years of Pediatric Tuberculous Meningitis: A retrospective Cohort Study on the Western Cape of South Africa. *Pediatrics* 2009;123;e1
40. *BUCKIINGHAM et al.* Early Vancomicine Therapy and Adverse Outcomes in Children with Pneumococcal Meningitis. *Pediatrics* 2006;117;1688.
41. *GUPTA et al.* Multi-center surveillance for pneumonia & meningitis among children (<2yr) for HiB vaccine probe trial preparation in India. *Indian J Med Res* 131. May 2010. 649-658.
42. *MONGELLUZZO et al.* Corticoesteroids and Mortality in Children with Bacterial Meningitis. *Jama*, 2008;299(17):2048-2055

43. *CHANDRAN et al.* Long-term Sequelae of Childhood Bacterial Meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011. Vol 30 No 1
44. *MACE SE.* Acute Bacterial Meningitis. *Emerg Med Clin North Am.* 2008; 26: 281-317
45. *GERBER, NAU.* Mechanisms of injury in bacterial Meningitis. *Curr Opin Neurol.*2010. 23:312-318
46. *KANEGAYE et al.* Diagnostic Value of Immature neutrophils (Bands) in the Cerebrospinal Fluid of Children With Cerebrospinal Fluid Pleocytosis. *Pediatrics* 2009; 123:e937-e971
47. *MOISI et al.* Enhanced Diagnosis of Pneumococcal meningitis using the Binax Now S. Pneumoniae immune-chromatographic test: a multi-site study. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(Suppl 2): S49-S56
48. *TEBRUEGGE, CURTIS.* Epidemiology, Etiology, and Diagnosis of Recurrent Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2008, Vol 21, No 3, p519-537
49. *LIN et al.* The Evaluation and Management of Bacterial Meningitis. *Current Practice and Emerging Developments The Neurologist* 2010;16: 143-151
50. *DAWSON et al.* Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:816-22.
51. *CORIA LORENZO, ESPINOZA OLIVA, GOMEZ BARRETO.* Meningitis Bacteriana: conceptos prácticos para su abordaje. *Revista mexicana de Pediatría* 2000. Vol 67 No 3:133-141
52. *CHAVEZ BUENO et al.* Bacterial Meningitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005): 795-810
53. *ALMEIDA-GONZALEZ et al.* Meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis*: Epidemiological, clinical, and prevention perspectives. *Salud Pública Mex* 2004; 46:438-450.
54. *RIORDAN.* The Implications of vaccines for prevention bacterial meningitis. *Current Opinion in Neurology* 2010, 23:319-324.