DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

ESTUDIO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LAS MENINGITIS EN LA EDAD PEDRIÁTICA EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

INÉS COSTA ALCÁCER

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a Valencia el día 1 de Desembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Roberto Hernández Marco
- D. Juan Ignacio Muñoz Bonet
- D. Jaime Fons Moreno
- D. Rafael Borrás Salvador
- D. Francisco Ruza Tarrío

Va ser dirigida per:
D. Juan Brines Solanes
Dª. Concepción Gimeno Cardona

©Copyright: Servei de Publicacions
Inés Costa Alcácer

Depòsit legal:
I.S.B.N.:84-370-6494-5
Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

ESTUDIO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LAS MENINGITIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

TESIS DOCTORAL

Inés Costa Alcácer

DIRECCIÓN

Prof. Dr. Juan Brines Solanes
Profª. Dra. Concepción Gimeno Cardona

Valencia 2005

D. Juan Brines Solanes, Catedrático de Pediatría de la Facultat de Medicina i Odontología de la Universitat de Valéncia.

CERTIFICO:

Que Dª Inés Costa Alcácer ha realizado bajo mi dirección el trabajo necesario que ha dado lugar a la memoria titulada: "*Estudio clínico y microbiológico de las meningitis en la edad pediátrica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia*".

Revisado el presente trabajo, se encuentra conforme para ser presentado en la Facultat de Medicina i Odontología de la Universitat de Valencia para optar al grado de Doctora en Medicina.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia, a 14 de junio de 2005.

Fdo: Prof. Juan Brines Solanes

Dª. Concepción Gimeno Cardona, Profesora Titular del Departament de Microbiologia de la Facultat de Medicina i Odontología de la Universitat de Valéncia.

CERTIFICO:

Que Dª Inés Costa Alcácer ha realizado bajo mi dirección el trabajo necesario que ha dado lugar a la memoria titulada: "*Estudio clínico y microbiológico de las meningitis en la edad pediátrica en el Hospital Clínico Universitario de Valencia*".

Revisado el presente trabajo, se encuentra conforme para ser presentado en la Facultat de Medicina i Odontología de la Universitat de Valencia para optar al grado de Doctora en Medicina.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia, a 14 de junio de 2005.

Fdo: Profª. Concepción Gimeno Cardona

A mis padres, Inés y Pepe, por los sacrificios que han hecho por mi y el amor que me han dado.

A mi familia: Nacho, Rosana, Cristian, Emma, Filo, y Paola.

AGRADECIMIENTOS

A mi amigo, maestro y director de tesis, el Prof. Juan Brines, por concederme el privilegio de estar a su lado desde que era estudiante y poder aprender de toda su sabiduría de la medicina y de la vida.

A la Profª Concha Gimeno, por el interés demostrado en la codirección de este trabajo, su apoyo, y sus valiosas enseñanzas sobre el difícil, para mí, mundo de la Microbiología.

A D. Francisco Bueno y a la Dra. Ana Fullana por contar con mi colaboración para el estudio de las meningitis en la Comunidad Valenciana, trabajo a partir del cual surgió la idea de continuar investigando en este tema.

A las residentes de Pediatría, Dras. Emma Albiñana y Leo García Maset por su inestimable colaboración en la recogida de datos, y su predisposición a ayudarme en los peores momentos de la elaboración de esta tesis.

Al enfermero Jose Mª Soriano, por los años de amistad y apoyo en la consulta, y su gran ayuda en la parte informática.

A la Dra. Paz Laporta, del laboratorio de análisis del Hospital Clínico, por sus explicaciones sobre los métodos citoquímicos empleados en el diagnóstico de nuestros pacientes.

Al Dr. Marcos Guaita, por colaborar en la recogida de datos.

A Pepa, del archivo de historias clínicas de nuestro hospital, por proporcionarnos con la mayor rapidez y amabilidad, las más de 500 historias que hemos revisado.

A mis casi hermanas, las Dras. Susana Ferrando, por ayudarme con la bibliografía, y Elena Bronchú, por colaborar en la recogida de datos; a las dos, gracias por estar a mi lado.

Al Dr. Juan Ignacio Muñoz, por sus consejos y explicaciones sobre la parte de cuidados intensivos y su incondicional apoyo en todo cuanto le he pedido.

A los adjuntos que me han enseñado casi todo lo que sé sobre Medicina y Pediatría, especialmente a los Dres. Eduardo Díez y Toni Maiques, de mis años de estudiante, y a las Dras. Rosa Alpera y Mª José López, por su interés en mi formación en Endocrinología Pediátrica, y cuidar de mi durante la residencia en el Hospital Clínico.

Al Dr. Jaime Fons, por ser un excelente tutor de residentes y por todo lo que aprendo cada vez que hablo con él.

A todo el personal que ha contribuido con su trabajo al cuidado y tratamiento de los niños con meningitis: enfermeras, auxiliares, personal médico de nuestro hospital y de otros centros, miembros del SAMU, etc., con mención especial al Dr. Francisco Martinez-Huguet por dedicar toda su vida profesional al estudio y tratamiento de las meningitis en nuestro hospital.

A todos los residentes del Hospital Clínico, especialmente a los que han compartido conmigo guardias en los últimos años, por fomentar con sus inquietudes mis ganas de estudiar y hacer que en cada guardia me sienta como en mi propia casa.

A mis amigos, Tere, Gema, Ana, Nacho...y algunos más, a quienes agradezco que me hayan hecho estos últimos meses más fáciles de llevar; y a Miguel Angel, por animarme para la terminación de esta tesis.

ÍNDICE GENERAL

Índice I
Abreviaturas VII

ÍNDICE

1.Introducción 1
1.1. Aspectos generales 2
1.2. Anatomía y función de las meninges y del líquido cefalorraquídeo (LCR) 3
1.2.1. Meninges
1.2.2. Líquido cefalorraquídeo
1.3. Conceptos 7
1.4. Clasificación de las meningitis 7
1.5. Meningitis purulentas 8
1.5.1. Aspectos generales 8
1.5.2. Importancia 8
1.5.3. Etiología 8
1.5.3.1. *Neisseria meningitidis*
1.5.3.2. *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hi*b)
1.5.3.3. *Streptococcus pneumoniae*
1.5.4. Epidemiología 11
1.5.4.1. Factores que influyen en la susceptibilidad de padecer meningitis
1.5.4.1.1. Factores relacionados con el hospedador
1.5.4.1.2. Factores ambientales
1.5.4.2. Incidencia de infección meningocócica
1.5.4.2.1. Mundial
1.5.4.2.2. España
1.5.4.2.3. Comunidad Valenciana
1.5.4.3. Incidencia de infección meníngea y enfermedad invasora por *Hi*b
1.5.4.3.1. Mundial
1.5.4.3.2. España
1.5.4.3.3. Comunidad Valenciana
1.5.4.4. Incidencia de enfermedad neumocócica
1.5.4.4.1. Mundial
1.5.4.4.2. España
1.5.4.4.3. Comunidad Valenciana
1.5.4.5. Frecuencia según tipo de microorganismo
1.5.4.6. Letalidad
1.5.4.7. Secuelas

1.5.5. Patogenia 25
1.5.6. Anatomía patológica 28
1.5.7. Clínica 28
1.5.7.1. Síndrome meníngeo en el niño mayor de 2 años
1.5.7.2. Síndrome meníngeo en el lactante
1.5.7.3. Síndrome meníngeo en el recién nacido a término (RNT) y en el recién nacido pretérmino (RNPT)
1.5.7.4. Otros signos o síntomas asociados a meningitis
1.5.7.5. Clínica según el microorganismo
1.5.8. Datos complementarios 32
1.5.8.1. Análisis del LCR
1.5.8.1.1. Obtención del LCR. Punción lumbar (PL)
1.5.8.1.2. Análisis citoquímico
1.5.8.1.3. Análisis bacteriológico
1.5.8.2. Otros datos complementarios
1.5.8.3. Consideraciones sobre la punción lumbar
1.5.9. Diagnóstico diferencial 39
. 1.5.10. Pronóstico 42
1.5.11. Complicaciones 43
1.5.12. Secuelas 45
1.5.13. Tratamiento de las meningitis purulentas 45
1.5.13.1. Tratamiento antibiótico
1.5.13.1.1. Selección del antibiótico inicial
1.5.13.1.1.1. Etiología y patrones de resistencia a los antibióticos
1.5.13.1.1.2. Propiedades farmacocinéticas
1.5.13.1.1.3. Resultados de los ensayos clínicos
1.5.13.1.2. Antibioterapia empírica inicial
1.5.13.1.3. Antibioterapia específica según microorganismo
1.5.13.1.4. Pauta de tratamiento
1.5.13.1.4.1. Punción lumbar de control
1.5.13.1.4.2. Duración del tratamiento
1.5.13.2. Tratamiento coadyuvante
1.5.13.2.1. Uso de dexametasona
1.5.13.2.2. Perspectivas futuras de tratamiento coadyuvante
1.5.13.2.3. Restricción hídrica
1.5.13.2.4. Tratamiento de las complicaciones
1.5.13.2.5. Tratamiento de las secuelas
1.5.13.3. Manejo del paciente con meningitis
1.5.14. Profilaxis 62
1.5.14.1. *N. meningitidis*
1.5.14.2. *Hi*b
1.5.14.3. *S. pneumoniae*
1.6. Meningitis aséptica o linfocitaria benigna 72
1.6.1. Etiología 72
1.6.2. Epidemiología 75
1.6.3. Patogenia 75
1.6.4. Clínica 76

1.6.5. Diagnóstico 77
1.6.5.1. Análisis del LCR
1.6.5.2. Análisis de otras muestras
1.6.5.3. Pruebas complementarias
1.6.6. Diagnóstico diferencial 78
1.6.7. Terapéutica 81
1.6.8. Profilaxis 81
1.6.9. Pronóstico 82
1.7. Meningitis tuberculosa 82
1.7.1. Introducción 82
1.7.2 Etiología 82
1.7.3. Epidemiología 82
1.7.4. Patogenia 83
1.7.5. Anatomía patológica 83
1.7.6. Clínica 84
1.7.7. Diagnóstico 85
1.7.7.1. Diagnóstico clínico
1.7.7.2. Análisis del LCR
1.7.7.3 Otras pruebas complementarias
1.7.8. Pronóstico 87
1.7.9. Secuelas 87
1.7.10. Tratamiento 87
1.7.11. Otras formas de afectación neurológica tuberculosa 88
1.7.12. Profilaxis 89

2.Objetivos 90

3. Pacientes y métodos 92
3.1. Pacientes 93
3.1.1. Clasificación 93
3.2. Métodos 95
3.2.1. Datos clínicos 95
3.2.2. Datos complementarios 95
3.2.2.1. Estudio del LCR
3.2.2.1.1. Obtención del LCR. Punción lumbar
3.2.2.1.2. Análisis citoquímico del LCR
3.2.2.1.2. Análisis microbiológico del LCR
3.2.2.2. Estudio virológico de heces. Detección de enterovirus
3.2.2.3. Hemocultivo
3.2.2.4. Estudio de orina: detección del Ag de neumococo.
3.2.2.5. Hematimetría
3.2.2.6. EEG
3.2.2.7. Otras pruebas
3.2.3. Recuperación de la información 102
3.2.3.1. Variables estudiadas
3.2.3.2. Almacenamiento y manejo de la información: análisis estadístico

4. Resultados 105
4.1. Distribución general y según categorías etiológicas 106
4.1.1. Datos generales de todas las meningitis 106
4.1.1.1. Distribución por años de estudio
4.1.1.2. Distribución por microorganismo
4.1.1.3. Distribución por meses del año
4.1.1.4. Distribución por sexo
4.1.1.5. Distribución por edad
4.1.2. Meningitis por *N. meningitidis* 113
4.1.2.1. Distribución por años de estudio
4.1.2.2. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis por *N. meningitidis*
4.1.2.3. Distribución por grupos de edad de los serogrupos de *N. meningitidis*
4.1.3. Meningitis por *Hi*b 115
4.1.3.1 Distribución por años de estudio
4.1.3.2. Distribución por sexos y grupos de edad
4.1.4. Meningitis por *S. pneumoniae* 117
4.1.4.1 Distribución por años de estudio
4.1.4.2. Distribución por sexos y grupos de edad
4.1.5. Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo 118
4.1.5.1. Distribución por años de estudio
4.1.5.2. Distribución por sexos y grupos de edad
4.1.6. Meningitis linfocitarias benignas 120
4.1.6.1. Distribución por años de estudio
4.1.6.2. Distribución por sexos y grupos de edad
4.1.7. Meningitis tuberculosas 121
4.2. Antecedentes. Antibioterapia previa 121
4.2.1. Tipos de antibióticos utilizados previos al ingreso 122
4.2.2. Influencia del tratamiento antibiótico previo en la identificación del microorganismo causante 123
4.3. Resultados clínicos 124
4.3.1. Sintomatología previa al ingreso 124
4.3.1.1. Datos generales
4.3.1.2. Sintomatología previa al ingreso por microorganismo
4.3.1.3. Sintomatología previa al ingreso por grupos de edad
4.3.2. Exploración clínica en urgencias 130
4.3.2.1. Exploración clínica en urgencias por microorganismo
4.3.2.2. Exploración clínica en urgencias por grupos de edad
4.3.2.3. Otros signos y síntomas que se asocian a meningitis linfocitarias benignas
4.4. Resultados citoquímicos 139
4.4.1. Pleocitosis en LCR 139

4.4.1.1. Datos por microorganismo
4.4.1.2. Comparación por grupos
4.4.2. Porcentaje de PMN en LCR 141
4.4.2.1. Datos por microorganismo
4.4.2.2. Comparación por grupos
4.4.3. Glucorraquia 143
4.4.3.1. Datos por microorganismo
4.1.3.2. Comparación por grupos
4.4.4. Proteinorraquia 144
4.4.4.1. Datos por microorganismo
4.4.4.2. Comparación por grupos
4.5. Resultados microbiológicos 147
4.5.1. Meningitis bacterianas 147
4.5.1.1. Sensibilidad de los distintos métodos
4.5.1.2. Sensibilidad de los métodos microbiológicos en relación a la administración previa de antibióticos
4.5.2. Meningitis linfocitarias benignas 150
4.5.2.1. Virus identificados
4.5.2.2. Resultados de cultivos
4.5.2.3. Resultados de PCR
4.5.2.4. Resultados de virus en heces
4.6. Tratamiento 151
4.6.1. Tratamiento antibiótico 151
4.6.1.1. Tratamiento empírico por año
4.6.1.2. Tratamiento antibiótico empírico por grupos de edad
4.6.1.3. Tratamiento antibiótico empírico por microorganismo
4.6.1.4. Sensibilidades a antibióticos de los microorganismos productores de meningitis
4.6.2. Uso de corticoides 159
4.6.3. Terapia en cuidados intensivos 159
4.7. Evolución 160
4.7.1. Días de hospitalización 160
4.7.1.1. Días de hospitalización según microorganismos
4.7.1.2. Días de hospitalización por grupos de edad
4.7.2. Estancia en UCIP 161
4.7.2.1. Porcentaje de estancia en UCIP según microorganismos
4.7.2.2. Porcentaje de estancia en UCIP según grupos de edad
4.7.2.3. Media de estancia en UCIP según microorganismos
4.7.2.4. Media de estancia en UCIP según grupos de edad
4.7.3. Complicaciones agudas 164
4.7.4. Fallecimientos 167
4.7.5. Secuelas 168

5. Discusión 171

5.1. Comentarios a pacientes y métodos 172
5.2. Comentarios a resultados 174
5.2.1. Distribución general y según categorías etiológicas 174
5.2.2. Antecedentes. Antibioterapia previa 179
5.2.3. Resultados clínicos 179
5.2.4. Resultados citoquímicos 182
5.2.5. Resultados microbiológicos 183
5.2.6. Tratamiento 185
5.2.7. Evolución 187

6. Conclusiones 192

7. Bibliografía 196

ABREVIATURAS

AAP	Academia americana de Pediatría
AB	Antibiótico
Ac	Anticuerpo
AEP	Asociación española de Pediatría
Ag	Antígeno
BCG	Vacuna con bacilo de Calmette-Guérin
BGN	Bacilo gramnegativo
BHE	Barrera hematoencefálica
BK	Bacilo de Koch
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	Centres for Disease Control and Prevention
CID	Coagulación intravascular diseminada
CMB	Concentración mínima bactericida
C.M.B	Conjunto Mínimo Base de Datos
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DTPa	Vacuna difteria-tétanos y tosferina acelular tipo infantil
DTPe	Vacuna difteria-tétanos y tosferina de pared entera o de célula completa
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EIN	Enfermedad invasora neumocócica
EMD	Examen microscópico directo
ESA	Espacio subaracnoideo
FQ	Fibrosis quística
GC	Gasto cardiaco
GN	Gramnegativo
GP	Grampositivo
HB	Vacuna de la hepatitis B
*Hi*b	*Haemophilus influenzae* tipo b
HTIC	Hipertensión intracraneal
i.e.	Item est
Igs	Inmunoglobulinas
IgM	Inmunoglobulina M
IL-1	Interleukina 1
IL-6	Interleukina 6
IL-8	Interleukina 8
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenosa
PGE_2	Prostaglandina E_2
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MB	Meningitis bacteriana
MBSI	Meningitis bacteriana sin identificación de microorganismo
MLB	Meningitis linfocitaria benigna
MOE	Nervio motor ocular externo
MT	Meningitis tuberculosa
NCCLS	National Comittee for Clinical Laboratory Standars

OMA	Otitis media aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringología
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PIC	Presión intracraneal
PL	Punción lumbar
PMN	Polimorfonucleares
PPC	Presión de perfusión cerebral
PRP	Polirribosil-ribitol-fosfato
PVC	Presión venosa central
RN	Recién nacido
RNM	Resonancia nuclear magnética
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNT	Recién nacido a término
r.p.m.	Revoluciones por minuto
SIM	Sistema de Información Microbiológica
SNC	Sistema nervioso central
SSIADH	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
TA	Tensión arterial
TAC	Tomografía axial computerizada
TBC	Tuberculosis
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TNF	Factor de necrosis tumoral
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
UFC	Unidades formadoras de colonias
VCN7V	Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNP23	Vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente
VPI	Vacuna de la poliomielitis inactivada
VSG	Velocidad de sedimentación globular
WHO	World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

INTRODUCCIÓN

MENINGITIS

(de μηνιγξ, membrana y ιτις, inflamación)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS GENERALES

Las meningitis bacterianas son las más graves de las infecciones bacterianas agudas frecuentes en el niño. Son de especial interés en pediatría por su incidencia, alta tasa de mortalidad y de secuelas, especialmente en los casos no tratados o mal tratados (Brines et al., 1998).

Aunque la inflamación de las meninges puede presentarse en cualquier edad, alrededor de un 95% acontecen en la edad pediátrica (Prober, 2004). Es especialmente frecuente en el lactante, sobre todo el recién nacido, y especialmente en el pretérmino.

Con frecuencia presentan complicaciones y secuelas, algunas irreversibles. Pocas infecciones pueden causar la inquietud familiar, médica y social que tiene lugar cuando hace su aparición una epidemia meningocócica en una comunidad. Por ello, en su asistencia es de vital importancia el diagnóstico precoz y el tratamiento precoz y enérgico.

La antibioterapia ha aumentado el índice de curación por encima del 95-96% en países desarrollados y del 90% en países en vías de desarrollo (Baraff et al., 1993), al tiempo que el amplio empleo de antibióticos en procesos respiratorios infecciosos agudos ha conseguido, presumiblemente, disminuir su frecuencia.

En el campo de la profilaxis los resultados más espectaculares se han obtenido gracias al desarrollo de vacunas conjugadas frente a *Neisseria meningitidis* serogrupos A y C y a *Haemophilus influenzae* serotipo b. La frecuencia de meningitis causada por este último microorganismo, se ha reducido en un 99% en los países en que se aplica vacunación general (Dawson et al., 1999; Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

En cuanto a la prevención de la enfermedad neumocócica, la situación actual se caracteriza por la aparición de cepas de neumococos multirresistentes e incluso con tolerancia a la vancomicina. La introducción y difusión de vacunas conjugadas frente a las más comunes y resistentes especies de *Streptococcus pneumoniae*, está reduciendo la incidencia de la enfermedad invasora, incluyendo meningitis, en aquellos países que aplican programas de vacunación general (Lin et al., 2003).

La aparición de cepas de *N. meningitidis* con sensibilidad disminuida a la penicilina y la frecuente inducción de resistencias frente a la rifampicina ha incrementado notablemente el interés por la vacunación antimeningocócica. El problema más importante lo constituye actualmente la ausencia de una vacuna eficaz para el serogrupo B. La investigación hoy está focalizada en el desarrollo de vacunas meningocócicas con mayor inmunogenicidad frente a los serogrupos más prevalentes a lo largo del mundo, incluyendo especies del grupo B (Navarro, 2004).

Por todo ello, la incidencia de meningitis bacteriana se ha reducido en los países desarrollados. Desgraciadamente, a causa de los limitados recursos económicos y las pobres condiciones de vida, muchos países en vías de desarrollo están todavía afectados por las devastadoras consecuencias de esta infección. Es necesaria más investigación, tanto básica como clínica, para descubrir nuevos agentes antibióticos y antiinflamatorios que mejoren la evolución de la enfermedad, y la puesta en marcha de nuevas estrategias de actuación para distribuir e implantar en todo el mundo vacunas efectivas frente a la meningitis bacteriana.

1.2. ANATOMÍA Y FUNCIÓN DE LAS MENINGES Y DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

(κεφαλη, cabeza y ραχις, columna vertebral)

1.2.1. MENINGES

Las **meninges** son las membranas que envuelven y protegen al Sistema Nervioso Central (SNC) y lo separan de la cubierta ósea. Son tres: duramadre, aracnoides y piamadre.

Duramadre (de *dura*, dura y *mater*, madre). Es la capa más externa y gruesa, adherida al periostio. La porción de la duramadre que se encuentra situada sobre los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico contiene dos capas separadas: una capa perióstica exterior y una capa meníngea interior. La capa perióstica va fijada a la superficie interior del cráneo. A partir de la capa meníngea salen dos divisiones importantes: la *hoz del cerebro* que separa de forma incompleta los dos hemisferios cerebrales y *la tienda del cerebelo* que separa el cerebelo de los hemisferios cerebrales. La duramadre que cubre la médula espinal no tiene solución de continuidad respecto a la capa meníngea de la duramadre craneal y al epineuro de los nervios periféricos (Martin, 1998). Entre la duramadre y el periostio existe un espacio virtual denominado *espacio epidural*.

Aracnoides (αραχνη, araña y ειδος, forma). Es la capa intermedia. Se encuentra unida a la duramadre, pero sin estar fijada a la misma, permitiendo así la existencia entre ellas de un espacio potencial llamado *espacio subdural*. Se subdivide en dos capas, una externa, unida a la duramadre, y otra más interna, la llamada aracnoides trabecular; de ésta parten unos filamentos que se conectan con la siguiente capa, la piamadre, dando el aspecto de una tela de araña. Entre aracnoides y piamadre se localiza el espacio subaracnoideo (ESA) (Alcolado et al., 1988). Por él circula el LCR.

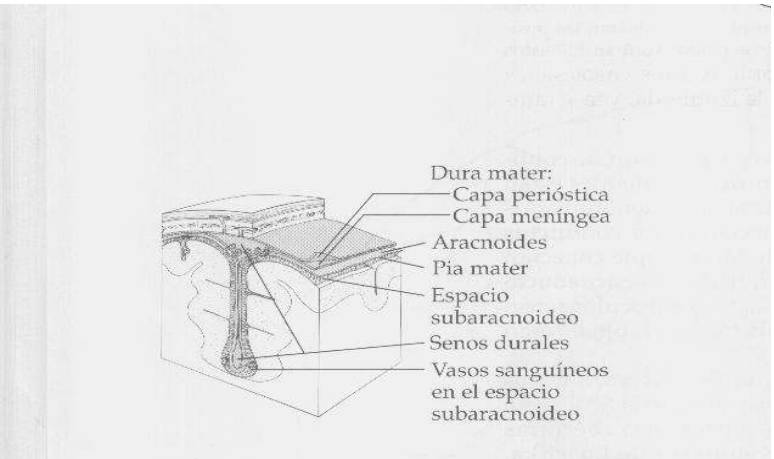


Figura 1. Meninges. Según Martin, 1998.

En lo sucesivo y mientras no indiquemos lo contrario, nos referiremos exclusivamente a las **leptomeningitis**, que son las inflamaciones generalizadas de las envolturas blandas del SNC y del espacio subaracnoideo, pues las *paquimeningitis* son afecciones excepcionales y de carácter focal, secundarias habitualmente a lesiones óseas, por ejemplo, osteomielitis craneal.

Las meninges, aparte de función protectora desarrollan una función circulatoria, pues las venas y arterias localizadas en la superficie del SNC se encuentran situadas en el ESA. Por otra parte, dentro de la duramadre existen unos vasos sanguíneos, anchos y de baja presión, que forman parte de la vía de retorno de la sangre venosa cerebral. Son los llamados *senos durales*.

1.2.2. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El SNC tiene una organización básicamente tubular. En su interior se encuentran cavidades, denominadas colectivamente *sistema ventricular*, que contienen LCR. Este sistema se dispone del siguiente modo: existen dos *ventrículos laterales* o *telencefálicos*, que están situados dentro de cada hemisferio cerebral. Entre las dos mitades del diencéfalo se encuentra el *tercer ventrículo* o *ventrículo diencefálico*, formando una cavidad en la línea media.

El *cuarto ventrículo* está situado entre el tronco encefálico y el cerebelo; el bulbo raquídeo y la protuberancia forman el suelo del cuarto ventrículo y el cerebelo representa el techo.

Los ventrículos laterales están conectados con el tercer ventrículo a través del *agujero de Monro* y el tercer ventrículo se comunica con el cuarto por el *acueducto de Silvio*. El sistema ventricular se extiende hasta la médula espinal como *canal central* o *epéndimo*.

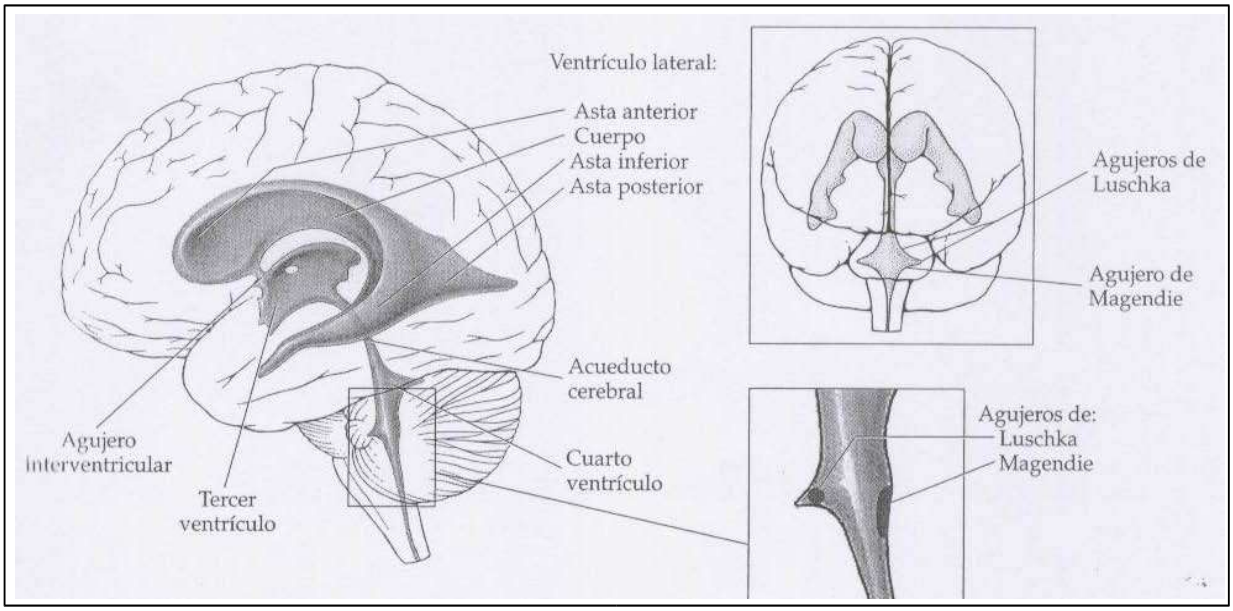


Figura 2. Sistema ventricular. Según Martin, 1998.

El LCR es un fluido que llena los ventrículos, el acueducto dentro del cerebro y el canal central en el interior de la médula espinal, bañando, por tanto, la superficie interna del cerebro. Este líquido sale del sistema ventricular al ESA a través de unas aberturas situadas en el cuarto ventrículo: los dos *agujeros de Luschka* (situados lateralmente) y *el de Magendie* (en la línea media). También rellena el ESA localizado entre la aracnoides y la piamadre alrededor del cerebro y médula espinal, por lo que también baña la superficie exterior del SNC (Martin, 1998).

Formación. La mayoría (70%) del LCR se produce en los plexos coroideos de los ventrículos laterales y IV ventrículo. Alrededor de un tercio procede de la trasudación del líquido intersticial del encéfalo: epitelio ependimario ventricular, acueducto de Silvio, superficie subaracnoidea de la pía y parénquima cerebral y médula espinal.

El plexo coroideo está formado por 2 capas: epéndima y piamadre. Histológicamente se trata de una capa muy vascularizada revestida de un epitelio ciliado con microvellosidades cuya superficie estimada es de 200 cm^2 (Bonadio, 1992).

Aunque la función principal del plexo coroideo es la secreción del LCR, también tienen función de reabsorción. Algunos experimentos han demostrado que una serie de compuestos introducidos en los ventrículos se eliminan del LCR a través del plexo coroideo.

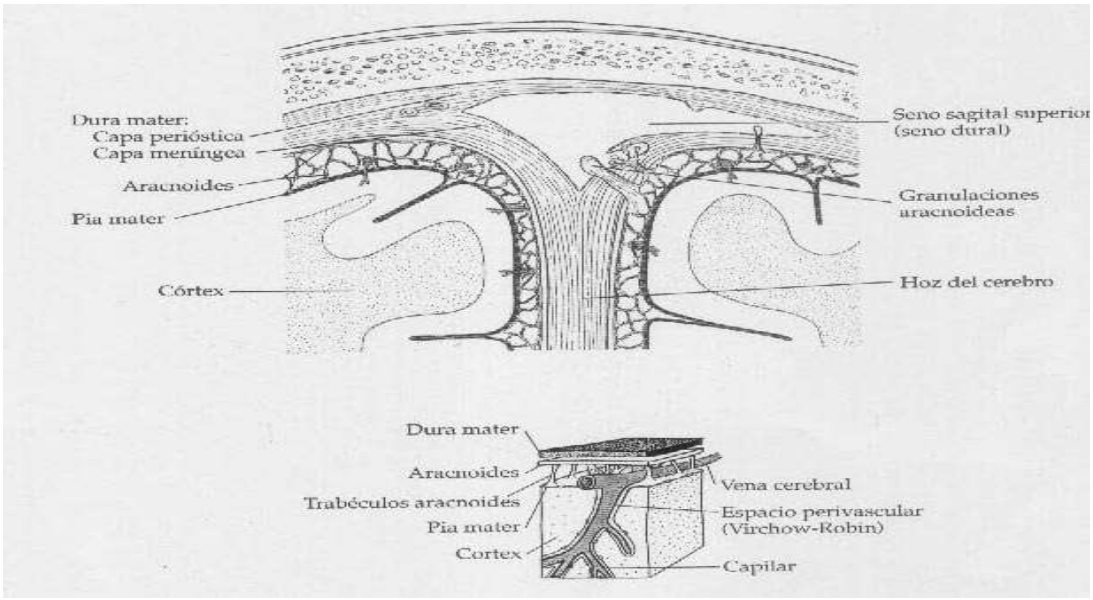


Figura 3. Sección esquemática a través del seno sagital superior, ilustrando las granulaciones aracnoideas. En el esquema de abajo se muestra la relación entre los vasos sanguíneos cerebrales y las capas meníngeas. Según Martin, 1998.

Absorción. El LCR, tras salir del sistema ventricular al ESA, pasa a la sangre venosa a través de pequeñas válvulas unidireccionales llamadas vellosidades aracnoideas. En la convexidad dorsal (superior) de los hemisferios cerebrales, se encuentran presentes numerosos grupos de vellosidades aracnoideas justamente en el seno sagital superior, en donde forman unas estructuras macroscópicas que se denominan granulaciones aracnoideas. Las vellosidades aracnoideas se encuentran también presentes en el lugar en que los nervios espinales salen del saco dural espinal. Estas vellosidades dirigen el flujo del LCR hacia las venas radiculares.

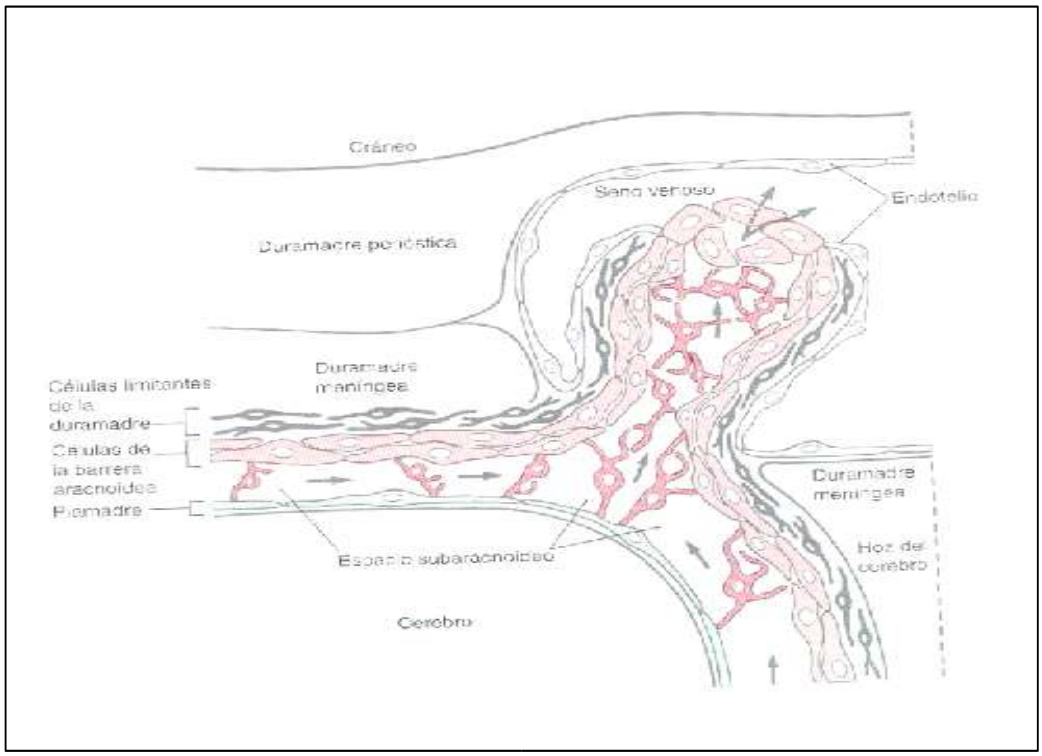


Figura 4. Estructura de las vellosidades aracnoideas. Según Haines, 2003.

Propiedades. El LCR es un ultrafiltrado del plasma que contiene agua (99%), glucosa y proteínas (70% albúmina y 15% gamma-globulina), electrolitos (Na, K, Cl) y minerales (Ca, P, Mg), elementos formes sanguíneos, enzymas, factores antibacterianos y productos metabólicos. El volumen total de LCR en el niño de 4 a 13 años es de 65 a 140 mL, con una media de 90 mL. En el RNT es de 40 mL y en el RNPT de 10 a 30 mL. Aproximadamente un cuarto del volumen total de LCR se encuentra en los ventrículos y el resto en el ESA. En cuanto a la presión, el rango normal en el paciente en decúbito lateral es de 70 a 180 mm de H_2O (Nicholson y Pesce, 2004). Estos valores pueden ascender hasta 400 mm de H_2O cuando se pasa a posición sentada (Bonadio, 1992).

Funciones. El LCR es un fluido corporal dinámico, metabólicamente activo, que:

a) Proporciona un sistema de amortiguación para los delicados tejidos nerviosos frente a los efectos de los traumatismos; esta función de soporte al cerebro, que flota dentro del fluido, consigue reducir el peso efectivo de la masa cerebral de 1500 a 50 g.

b) Desarrolla función excretora y regula el entorno químico del SNC.

c) Actúa como medio de transporte para que las sustancias químicas y nutrientes alcancen los espacios intercelulares del cerebro. Dado que el cerebro carece de sistema linfático, los metabolitos solubles en agua, que tienen una capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), pasan del cerebro al LCR, que actúa como reservorio permitiendo que los metabolitos neurales vuelvan a la circulación venosa.

d) Contribuye al mantenimiento de una constante presión intracraneal (PIC). El ESA, relleno de LCR, actúa junto a los otros dos grandes componentes del volumen intracraneal, el parénquima cerebral y la sangre circulante. Si la PIC aumenta, disminuye el volumen del LCR.

e) Por último, tiene propiedades antibacterianas (Bonadio, 1992).

1.3. CONCEPTOS

Con el propósito de facilitar la comprensión de esta memoria, parece necesario precisar el significado de algunos términos que se emplean con frecuencia.

Síndrome meníngeo. Conjunto de signos y síntomas secundarios a un incremento de la presión y/o del volumen del LCR, independientemente de que su origen sea inflamatorio o no.

Meningismo. Síndrome meníngeo, de origen no inflamatorio, que cursa con un LCR normal desde el punto de vista citológico y químico. Las meningitis y el meningismo son indistinguibles clínicamente; sólo se diferencian por el resultado del análisis citoquímico del LCR.

Meningitis. Inflamación de las membranas que cubren el SNC, generalmente leptomeninges, que se identifica por un aumento de leucocitos en el LCR.

Meningitis bacteriana. Meningitis y demostración de una bacteria en el LCR.

Meningitis aséptica. Meningitis sin identificación de bacterias en el LCR por medio de las técnicas habituales de laboratorio. Su etiología es muy variada, predominando los virus.

Meningitis linfocitaria. Meningitis en la que predominan los linfocitos en el análisis citoquímico del LCR. Cuando el estado general del niño es bueno y la glucorraquia no está descendida, se suele añadir el calificativo de *benigna* y su origen es habitualmente vírico; es por ello por lo que los términos meningitis aséptica, meningitis linfocitaria benigna y meningitis vírica se emplean frecuentemente como sinónimos, lo que puede conducir a errores diagnósticos. La glucorraquia disminuida es propia de meningitis linfocitarias graves como la tuberculosa.

1.4. CLASIFICACIÓN DE LAS MENINGITIS AGUDAS

A efectos prácticos, y desde una perspectiva clínica las meningitis agudas se clasifican en:

a) Meningitis purulentas. También llamadas meningitis bacterianas agudas, supuradas, piógenas o meningitis de LCR turbio (la turbidez del LCR se aprecia cuando el número de células del mismo supera las 500/mm^3). Hay que tener en cuenta que en las fases iniciales de las meningitis purulentas, el LCR no suele ser turbio; por otra parte, a veces, al realizar la punción lumbar, puede extravasarse alguna gota de sangre, que al teñir el LCR, puede hacernos pensar, equivocadamente, que un LCR sea turbio.

b) Meningitis de LCR claro, que su vez se subdividen en:

- Meningitis linfocitaria benigna o meningitis aséptica.
- Meningitis tuberculosa.

MENINGITIS PURULENTAS

1.5. MENINGITIS PURULENTAS

1.5.1. ASPECTOS GENERALES

Las meningitis purulentas incluyen los procesos inflamatorios de las leptomeninges encefálicas y medulares de origen bacteriano, que cursan típicamente con LCR turbio o purulento, intensa pleocitosis sobre todo de polimorfonucleares (PMN), y hallazgos de microorganismos, mediante tinción de Gram o cultivo de LCR.

Desde el punto de vista práctico debemos considerar que todas las meningitis purulentas son bacterianas (excepto la meningitis recurrente de Mollaret) (Hermans et al., 1972); sin embargo, no todas las meningitis bacterianas son purulentas, como ocurre con las meningitis parcialmente tratadas, las meningitis en su fase inicial serosa o en la de curación o aquellas pobres en microorganismos como las producidas por leptospiras, salmonella, tuberculosis, etc.

1.5.2. IMPORTANCIA

Las meningitis purulentas son las más peligrosas de las infecciones bacterianas agudas frecuentes del niño.

Su importancia está justificada sobre todo por su frecuencia, su mortalidad y las secuelas que produce. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Banco Mundial estiman que los brotes de meningitis bacteriana afectan cada año a 426.000 niños por debajo de la edad de 5 años y producen la muerte de unos 85.000. Estas cifras, excesivamente prudentes, excluyen las presentaciones epidémicas. En 1996, un brote epidémico de meningitis meningocócica en Africa Occidental provocó más de 200.000 casos y 25.000 defunciones (Schuchat y Wenger, 1997).

Las tasas de mortalidad asociadas esta enfermedad varían desde un 2% en lactantes y niños hasta el 20-30% en neonatos y adultos. Hasta una tercera parte de los supervivientes pueden padecer sordera transitoria o permanente y otras secuelas neurológicas (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

1.5.3. ETIOLOGÍA

(de αιτια, causa y λογος, tratado)

Se han descrito un sinnúmero de microorganismos como causantes de meningitis purulentas pero, salvo raras excepciones, la mayoría son causadas por un número reducido de ellos.

Durante el primer mes de vida, incluyendo RNT y RNPT, los estreptococos del grupo B causan la mayoría de las meningitis bacterianas en muchos países desarrollados. Los coliformes son los segundos patógenos más frecuentes en esta población, sobre todo, especies de *Escherichia coli* que poseen el antígeno (Ag) K1. En muchos países en vías de desarrollo *E. coli* y otras enterobacterias como *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Salmonella*, son la principal causa de meningitis en neonatos. Ocasionalmente, aparecen casos producidos por *Listeria*

monocytogenes, que al igual que las infecciones por estreptococos del grupo B, aparecen tras la primera semana de vida (Sáez-Llorens y Mc Craken, 2003).

Entre 1 y 3 meses, además de los microorganismos citados, las meningitis son causadas por *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, y *H. influenzae* tipo b (actualmente muy raro en áreas con vacunación rutinaria frente a *Haemophilus*).

A partir del tercer mes, son casi exclusivamente afectados por *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*, y rara vez, y casi siempre en menores de 5 años, *Hi*b.

En situaciones especiales pueden considerarse otros microorganismos como *Staphylococcus epidermidis* en portadores de catéteres ventrículo-peritoneales, *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos (BGN) en niños sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas y *Pseudomonas aeruginosa* y otros BGN no fermentadores en inmunodeprimidos (Asensi, 2002; Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

1.5.3.1. *Neisseria meningitidis*

Neisseria meningitidis, una de las especies del género *Neisseria*, fue aislado inicialmente del LCR por Weichselbaum en 1887 (Weichselbaum, 1887); es un diplococo intracelular gramnegativo (GN), de 0,6 a 1,0 micra de diámetro, no móvil, generalmente encapsulado y muy sensible a agentes externos. Es aerobio, productor de catalasa y oxidasa y con capacidad para fermentar glucosa y maltosa (Murray, 2004).

Esta bacteria presenta una estructura constituida por una doble membrana, una envoltura o cápsula y *pili* o fimbrias.

La doble membrana es característica de las bacterias gramnegativas, y la componen una membrana citoplasmática y una membrana externa, con una capa de peptidoglicano entre ambas. La membrana citoplasmática contiene una cadena de transporte electrónico que permite al organismo usar diferentes aceptores de electrones. Los componentes del peptidoglicano son desconocidos; sin embargo, es la membrana externa la que ha focalizado la atención, pues constituye el lugar del patógeno que interactúa más intensamente con el hospedador y cuyas estructuras juegan un papel decisivo en la colonización, invasión y patogenia de la enfermedad. Estos componentes son:

a) Proteínas de membrana (OMP), de las cuales se han identificado alrededor de 15 distintas, con diversas funciones tales como adhesión, invasión, secreción, etc. Son inmunogénicas, y se dividen en 5 clases, de las cuales las clases 2 y 3 son mutuamente excluyentes y definen los 20 serotipos conocidos.
b) Lipopolisacáridos (endotoxina) y fosfolípidos.

La membrana externa está envuelta por una cápsula de polisacáridos. Los meningococos se pueden dividir en un número de serogrupos (A, B, C, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z), en base a las diferencias estructurales de los Ags capsulares (Murray, 2004). Los serogrupos asociados a enfermedad B, C, Y y W-135 contienen ácido siálico en su polisacárido capsular. El ácido siálico confiere resistencia a los mecanismos de ataque del hospedador mediados por el complemento. La cápsula del serogrupo A asociado a enfermedad está compuesta de mannosaminofosfato. El polisacárido del serogrupo B es poco inmunogénico, probablemente debido a la inmunotolerancia que resulta de una reacción cruzada entre este polisacárido y el ácido polisiálico expresado en las moléculas de adhesión de las células neurales del hospedador.

Los *pili* son proyecciones filamentosas de la superficie celular del meningococo; la bacteria expresa dos clases de *pili* - clase I y clase II - los cuales son antigénicamente y estructuralmente distintos, mostrando un alto grado de variabilidad antigénica.

Clasificación. Tradicionalmente, la clasificación de los meningococos se llevó a cabo por métodos serológicos utilizando antisueros obtenidos de la inmunización de animales de

laboratorio. Con la progresiva caracterización de las diversas estructuras de la superficie celular se utilizó una base bioquímica para la clasificación.

- Las variaciones antigénicas en el polisacárido capsular: A, B, C, etc. dan lugar a los diferentes *serogrupos*.
- Según las diferencias antigénicas de las clases 2 y 3 de las proteínas de la membrana externa: 1, 2a, 2b, etc. se distinguen diferentes *serotipos.*
- Las variaciones en las proteínas de membrana externa de clase 1, P1.1; P1.2... diferencian los *serosubtipos* (Poolman et al., 1995).

Nomenclatura. Existen más de 20 serotipos y al menos 10 subtipos de clase 1. Los meningococos se clasifican en base a una secuencia de siglas y números que hacen referencia sucesivamente al serogrupo, serotipo y serosubtipo. Así, por ejemplo, B:15:P1.16 representa al serogrupo B, serotipo 15 y subtipo P1.16 (Riedo et al., 1995). Los lipopolisacáridos de la membrana celular pueden utilizarse como Ags de tipo, dando lugar a los llamados inmunotipos: L1, L2, L3, etc.

El sistema de clasificación ha sido de gran valor para la vigilancia epidemiológica. Los Ags de serogrupo y serotipo son objetivo de los anticuerpos (Ac) bactericidas. Además, los cambios en los patrones de serogrupo y serotipo están ligados a cambios en los patrones de inmunidad de grupo.

Estos determinantes antigénicos con poder inmunógeno constituyen, junto con otros Ags pertenecientes a la estructura del meningococo (como el Ag o lipoproteína H.8), las bases para la investigación y el desarrollo de vacunas (Aristegui, 1996).

1.5.3.2. *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hi*b)

(αιμα, sangre y φιλος, amor; *influenza* (ital), gripe)

*Hi*b es un cocobacilo pleomórfico gramnegativo. Fue aislado por primera vez en 1892 por Pfeiffer, a partir del esputo de un enfermo de gripe durante la epidemia de 1889-1892. Este autor supuso que dicho organismo era el causante de la epidemia. Posteriormente, durante la pandemia de gripe de 1918-1919 se observó que formaba parte de la flora normal del tracto respiratorio superior, cuestionándose su papel como responsable de la gripe. En 1920, la Sociedad Americana de Bacteriología cambió su nombre por el de *Haemophilus influenzae* (*Hi*). En 1933, Smith et al. descubrieron que la gripe era causada por un virus y se rechazó cualquier asociación confusa entre la infección gripal y el *Hi* (Pachon del Amo, 1994).

Margaret Pittman en 1930, demostró que existen formas capsuladas y no capsuladas del bacilo e identificó seis tipos serológicos distintos en las formas capsuladas: **a, b, c, d, e** y **f** (Murray, 2004). Las cepas no encapsuladas (no tipables) son responsables de enfermedad localizada otorrinolaringológica (rinofaringitis, otitis, sinusitis, etc) y posiblemente del aparato respiratorio (bronquitis). Las cepas capsuladas (tipables) presentan 6 tipos antigénicos diferentes (**a** hasta **f**) según sea el Ag polisacárido capsular, el cual tiene propiedades anticomplementarias y antifagocíticas, lo que favorece la diseminación hemática, y por ello, son responsables de infecciones invasoras por *Hi* (meningitis, la más frecuente; epiglotitis, celulitis, neumonía, pericarditis, artritis, bacteriemia, empiema y osteomielitis). El 90-95% de las enfermedades invasoras por *Hi* corresponden al serotipo b, cuya cápsula está constituida por PRP (polirribosil-ribitol-fosfato), principal factor de virulencia del *Hi*b. Estudios sobre la actividad metabólica y las proteínas de membrana externa del *Hi*b han permitido la clasificación en 8 biotipos (I-VIII). En nuestro medio más del 40% de las cepas de *Hi*b son productoras de beta-lactamasas (Aristegui, 1996).

1.5.3.3. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)

(στρεπτος, cadena, torcido y κοκκος, grano; y de πνευμα, aire)

El neumococo es un microorganismo perteneciente al género *Streptococcus*. Es un coco grampositivo (GP), de aspecto lanceolado que característicamente se dispone en parejas (diplococo) o en cadenas cortas (Murray, 2004). Anaerobio facultativo, no es móvil, no forma esporas y es catalasa negativo. Generalmente está cubierto por una cápsula que sirve como factor de virulencia al dificultar la fagocitosis por los PMN y macrófagos del hospedador. Las cepas no capsuladas no causan enfermedad. La diversidad antigénica de los polisacáridos capsulares sirve de base para clasificar los neumococos. En la actualidad se han identificado 90 serotipos y 40 serogrupos (Ruiz y Moraga, 2004).

1.5.4. EPIDEMIOLOGÍA

(de επι, encima, sobre, δημος, pueblo y λογος, tratado)

La mayoría de detalles de las meningitis del RN y neonato se han omitido en este estudio por sus especiales características etiológicas, clínicas y terapéuticas.

1.5.4.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUSCEPTIBILIDAD DE PADECER MENINGITIS

1.5.4.1.1. Factores relacionados con el hospedador

a) *Sexo*. Es más frecuente en el varón, aproximadamente en un 60% de los casos y sobre todo durante la lactancia.

b) *Edad*. Las tasas de mayor incidencia y gravedad se dan en los niños hasta los 5 años, sobre todo en lactantes de 1 a 12 meses (Feigin y Pearlman, 2004; Prober, 2004) debido a la inmadurez de sus mecanismos de defensa: déficits en la función de los PMN, de los factores C1q, C3 y C5 del complemento y bajos niveles de properdina y de inmunoglobulina M (IgM) e IgA séricas. El paso de IgG a través de la placenta, puede limitar durante los primeros meses de vida la presentación de meningitis bacterianas debidas a ciertos patógenos (*Hi*b).

La enfermedad meningocócica es más frecuente en niños menores de 4 años, pero los niños mayores, los adolescentes y los adultos jóvenes continúan estando en situación de riesgo (AAP, 1996).

En cambio, el 95% de las infecciones sistémicas por *Hi*b se producen en niños menores de 5 años. El riesgo es mayor entre los 6 y 12 meses de edad. La incidencia de la enfermedad es inversamente proporcional a la concentración de Ac anti-PRP. A los 5 años se adquiere un nivel protector de Ac anti-PRP, lo cual se consigue a través del estado de portador nasofaríngeo de *Hi*b o por haber padecido infecciones por esta bacteria.

El neumococo es más frecuente en menores de 2 años (Ruiz y Moraga, 2004) aunque también es frecuente que ataque a ancianos.

c) *Deficiencias de los mecanismos de defensa del hospedador*. La asplenia congénita o por extirpación se ha asociado con un incremento de la incidencia de septicemia y meningitis por neumococo y en menor grado, por *Hi*b y enterobacterias (Prober, 2004).

Las deficiencias en el sistema del complemento, tanto de los últimos componentes (C5 a C8), como de los más recientemente descritos (C2, C3, C4b y C9) y de la properdina, también predisponen a enfermedad invasora por meningococo (AAP, 2000). La ausencia o disfunción de properdina se ha asociado con una alta tasa de mortalidad (Prober, 2004). Se ha

comunicado también una asociación entre enfermedad meningocócica y deficiencia de IgM y subclases de IgG (Riedo et al.,1995).

Los niños con anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías sufren con mayor frecuencia meningitis por neumococo, *Hi*b y *Salmonella.*

Los pacientes VIH (+) están en riesgo elevado de infección invasora por neumococos, *L. monocytogenes* y, en menor grado, por *Hi*b (Schuchat y Wenger, 1997).

Otros factores son: uso de irradiación, inmunosupresores y antimetabolitos; enfermedades malignas y otras como la malnutrición, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia suprarrenal, fibrosis quística (FQ) e hipoparatiroidismo que producen defectos en la quimiotaxis, fagocitosis y función bactericida (Ruiz y Moraga, 2004).

d) *Infecciones en otros lugares* del organismo (endocarditis, neumonía, tromboflebitis vía hemática); en el caso de bacteriemia oculta la probabilidad es muchísimo mayor para el meningococo, en menor medida para el *Hi*b y menos aún para el neumococo. La coincidencia o antecedente de infecciones del tracto respiratorio con micoplasmas o virus como el Influenza A, puede aumentar el riesgo de enfermedad meningocócica, posiblemente debida a una mayor transmisión de persona a persona a través de las secreciones o debido a la inmunosupresión vírica que podría disminuir la capacidad del hospedador para controlar la invasión (AAP, 1996).

e) Se ha descrito también una asociación del HLA-B12 con enfermedad invasora por *Hi*b (Klein et al., 1986).

f) *Raza negra.* También se ha visto mayor susceptibilidad en estos individuos.

1.5.4.1.2. Factores ambientales

La única fuente de infección para el meningococo, *Hi*b y neumococo es el ser humano; la transmisión ocurre por contacto directo y próximo con secreciones nasofaríngeas.

a) *Tendencias temporales*. La infección neumocócica es más frecuente en invierno, la infección por *Hi*b a finales de otoño y en invierno y la enfermedad meningocócica durante el invierno y al comienzo de la primavera. Las meningitis víricas se observan con mayor frecuencia en verano.

b) *Variaciones geográficas*. En ello influyen factores como diferencias tanto en el diagnóstico como los mecanismos de vigilancia de la enfermedad, aplicación de programas de vacunación, etc, pero pueden ser causadas por verdaderas diferencias de riesgo debidas al ambiente o la población. El mejor ejemplo de ello son las epidemias recurrentes de enfermedad meningocócica en el *cinturón de meningitis del África subsahariana*.

c) *Hacinamiento*. En las guarderias se facilita la transmisión de *Hi*b, meningococos y neumococos. Se han observado focos de meningitis meningocócica en las escuelas, campus universitarios y entre los reclutas del ejército.

d) *Contactos domésticos de los pacientes con enfermedad por Hi*b o meningococo.

e) La exposición al humo del tabaco se asocia con un aumento de los portadores faríngeos de *N. meningitidis* (Schuchat y Wenger, 1997).

f) Otros. Como la *pobreza* y *ausencia de lactancia materna* (Prober, 2004).

1.5.4.2. INCIDENCIA DE INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

En circunstancias normales se encuentra *N. meningitidis* en la faringe del 1-15% de la población (Feigin y Pearlman, 2004), pero en epidemias este tanto por ciento aumenta hasta el 30-40% (Brines, 1998).

Las infecciones meningocócicas pueden ocurrir a cualquier edad, pero la más alta tasa de ataque ocurre en menores de 12 meses (Stovall y Schutze, 2002). En los 4 primeros años, se presentan más del 50% de las meningococemias (Brines, 1998), ya que, a la edad de 5 años, el 97% de los niños tienen niveles protectores de Ac.

Las cepas pertenecientes a los serogrupos A, B y C son las responsables del 80-90% de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo, siendo los serogrupos Y y W-135 los causantes del 10-15% restante (Navarro, 2004).

La enfermedad meningocócica se presenta de modo habitual en forma de casos esporádicos con incrementos de las tasas de incidencia cada 8-12 años. Ocasionalmente pueden producirse epidemias en cualquier lugar del mundo.

La enfermedad por grupo B ocurre más frecuentemente en los niños de menor edad y se asocia menos a las epidemias; el serogrupo C, cuando se presenta de forma esporádica tiende a afectar a niños o adultos mayores de 35 años, mientras que cuando causa epidemias afecta a niños en edad escolar y adultos jóvenes (AAP, 1996; Davidson y Ramsay, 2003). En contraste con la enfermedad endémica, en las epidemias aumenta la media de edad de los pacientes (Riedo et al.,1995).

1.5.4.2.1. Mundial

Las tasas de enfermedad meningocócica esporádica en países desarrollados son de 1 a 3/100.000 personas, mientras que en los países en vías de desarrollo el rango va de 10 a 25/100.000 personas, pudiendo llegar a 100-500 casos/100.000 habitantes.

Los serogrupos B y C son los responsables de la mayoría de los casos registrados en Europa y América, mientras que los serogrupos A y C predominan en Asia y en Africa.

En USA, en 1990, entre los aislamientos de meningococos, el 46% fueron del serogrupo B, un 45% del C y menos del 1% de los aislamientos fueron del serogrupo A (Riedo et al.,1995). En este país, a partir de 1994 se ha observado un incremento de casos por serogrupo Y, con un 34% del total de meningitis en 1998 (Pollard y Scheifele, 2001).

En el año 1995, en la mayoría de países europeos predominaba el serogrupo B, a excepción de la República Checa que tenía un predominio del serogrupo C. Sin embargo, a partir de 1996 se empezó a observar en Inglaterra, Escocia y Gales un incremento en la proporción de infecciones por serogrupo C. Idéntico comportamiento se observó para el serogrupo C en España, Canadá y otros países, apareciendo preferentemente en forma de brotes (De Wals et al., 2001; Jackson et al., 1995; Whalen et al., 1995). En USA hubo brotes entre los estudiantes que dormían en internados. A partir de 1999, el Reino Unido comenzó a introducir en su calendario vacunal la vacuna conjugada frente al meningococo serogrupo C, tras la cual los aislamientos por serogrupo C cayeron un 80% en los grupos de riesgo, mientras que los del serogrupo B permanecen elevados (Davidson y Ramsay, 2003; Ramsay et al., 2001). En Canadá a partir de 2001 también se aplicó la vacuna. En USA, no se recomienda la inmunización general (AAP, 2005). Se utiliza la vacuna meningocócica polisacarida cuatrivalente (serogrupos A, C, Y y W-135) para el control de epidemias en áreas con tasa de ataque mayor de 10 casos/100.000 htes. La AAP también recomendó la inmunización con la misma a los estudiantes de internados (AAP, 2000; Stowall y Schutze, 2002).

El serogrupo A predomina en el Africa subsahariana (el llamado *cinturón de meningitis*), Oriente Medio y el Sureste Asiático; en estas zonas se producen las llamadas meningitis epidémicas recurrentes en las cuales las tasas de ataque se han aproximado a 1.000 casos /100.000 htes. En 1996 se produjo la mayor epidemia de meningitis en el *cinturón africano*, que causó 20.000 muertos (Dennehy, 2001).

1.5.4.2.2. España

Las infecciones meningocócicas son endémicas en nuestro país, con una tasa de morbilidad entre 1-3,8/100.000 htes/año. Desde 1940 han ocurrido 4 ondas epidémicas multianuales alrededor de los años 1944, 1963, 1972 y 1979 (Conselleria de Sanitat, 1997). En este último año se alcanzó una tasa de 17,9 casos por 100.000 habitantes, tras lo cual se inició un descenso que se prolongó hasta los primeros años 90 con 2-3 casos /100.000 htes y año; el Sistema de Información Microbiológica (SIM) confirmó que durante todo este tiempo el serogrupo dominante fue el B, con escasos aislamientos de serogrupos A y C.

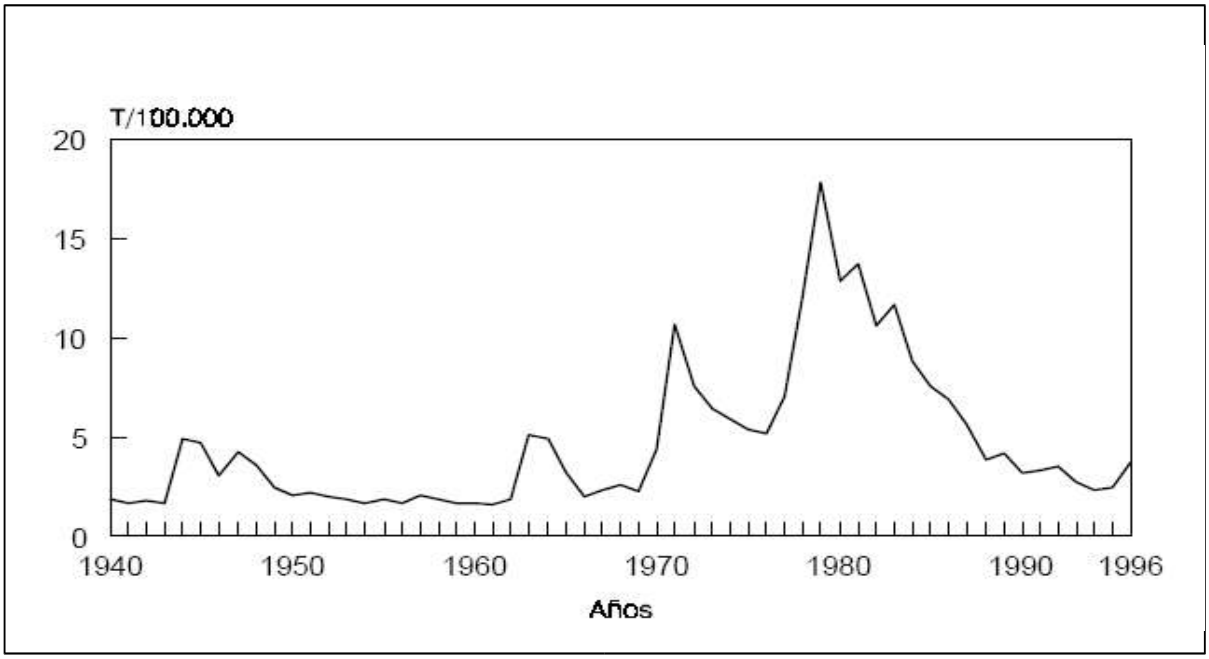


Figura 5. Incidencia de enfermedad meningocócica (Tasas por 100.000 htes.). España 1940-1996. Según Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III.

Grupo	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
A	4	9	7	6	5	5	5	0	1	1	0	1	1
C	17	37	35	21	47	37	25	19	35	34	28	31	62
B	238	327	214	330	263	214	159	140	100	87	64	84	75

Tabla I. Distribución anual de serogrupos meningocócicos. España. 1982-1994. Según Arístegui, 1996.

Hacia la mitad de los 90 se informó de un aumento creciente en el número de cepas del serogrupo C, en concreto, el *subserogrupo C:2b:P1.2,5*. Esto fue acompañado de un aumento de la incidencia global de enfermedad meningocócica. En 1995/96 la tasa de incidencia a nivel estatal ascendió por primera vez desde la epidemia de 1979, llegando a 3,5/100.000 htes, con considerables diferencias regionales (máxima en Galicia con 10,3 casos/100.000 htes).

En 1997 aumentó todavía más el número de casos declarados. El porcentaje de aislamientos por serogrupo C, que en 1993 representaba el 28% del total de meningococos se incrementó progresivamente, llegando hasta un 72% en 1997.

Al mismo tiempo se observó un aumento en el número de brotes (agregaciones temporoespaciales de casos), causados por el serogrupo C y aumento de la letalidad asociado a este serogrupo. Además, a lo largo del periodo se constató un descenso significativo en el grupo de menores de un año con un aumento en el resto de grupos de edad considerados, sobre todo, en el de 5 a 19 años. (Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III, 1997).

Por todo lo dicho, a finales de 1997 se pusieron en marcha en algunas comunidades autónomas (CCAA), campañas de vacunación con la vacuna bivalente de polisacáridos A+C para la población de 18 meses a 19 años. En 1998 se produjo un descenso de la incidencia, tanto global como de enfermedad por serogrupo C, pero durante el año 2000 se volvió a observar un aumento de los casos del serogrupo C, en relación con los B, casi exclusivamente en niños menores de 5 años (Brines et al., 2002). Este nuevo aumento estaba motivado en parte, por la limitada respuesta conseguida con la vacuna hasta entonces disponible, poco inmunógena en los más pequeños.

Coincidiendo con la autorización en España de las vacunas conjugadas frente al meningococo de serogrupo C, más efectivas para este grupo de edad, se decidió introducirlas en calendario a partir del otoño del 2000. En un primer momento se aplicó igualmente la vacunación a todos los menores de 6 años, pues los análisis serológicos indicaban que eran justamente estos niños los que tendrían niveles más bajos de protección tras la vacunación del año 1997. En la temporada posterior se redujeron drásticamente las tasas de enfermedad en los niños vacunados, pasando de una incidencia en menores de 1 año de 12,6 casos/100.000 htes en la temporada 1999/2000 a 1,4 casos/100.000 htes en la temporada 2001/2002. En niños entre 1 y 4 años se pasó de una tasa de ataque de 8,3 casos/100.000 htes a 1 caso/100.000 htes para los mismos periodos. Por el contrario, durante la temporada 2001/2002 comenzó a observarse una tendencia creciente en las tasas de serogrupo C por encima de los 10 años de edad, motivo por el cual se decidió en muchas CCAA ampliar la edad de vacunación universal hasta los 19 años (Vázquez, 2002).

En cuanto a la incidencia global de enfermedad meningocócica, que había disminuido al año siguiente de la campaña de 1997, se observó un incremento en 1999, con tasas de incidencia de 4,07 casos/100.000 htes. Tras la campaña de vacunación del 2000, la incidencia ha descendido progresivamente, llegando a 2,34 casos/100.000 htes en 2002-2003 (Fernández et al., 1999).

Las intervenciones realizadas consiguieron una importante disminución en la frecuencia del serogrupo C en las cepas de meningococo (Salleras et al., 2003). Así, se pasó del 72% de los aislamientos en 1997, al 38% tras la vacunación A+C, hasta el 28% en la primera mitad del 2002 tras la aplicación de la vacuna conjugada (Vázquez, 2002). En el momento actual se observa un claro predominio de los casos debidos al serogrupo B (50% de los casos confirmados) frente al serogrupo C (18%) (Fernández et al., 1999).

No parece sin embargo, que la tasa de incidencia del serogrupo B se haya incrementado para ocupar el nicho ecológico abandonado por el serogrupo C. La prevalencia de otros serogrupos (Y, W-135) tampoco parece haber sufrido cambios significativos (Vázquez, 2002). Pero sí se han observado tras la vacunación, cambios antigénicos en las cepas que producen casos. En España, hasta el año 2000, la mayoría de las cepas eran C:2b, y en concreto C:2b:P1.2,5. Esta cepa se ha caracterizado clásicamente por afectar a menores de 5 años. Sin embargo, a partir de 2001, y sobre todo en el País Vasco, las cepas C:2a:P1.5, han pasado a ser las mayoritarias en este serogrupo. Esta cepa afecta principalmente a dos grupos de edad: los menores de 5 años y los adolescentes entre 14 y 19 años, lo que explicaría la observación del desplazamiento de la tasa de ataque a edades superiores.

1.5.4.2.3. Comunidad Valenciana

Desde la última onda epidémica en el periodo 79-81, con tasas de 15-16 casos/100.000 htes., la frecuencia descendió. Sin embargo, al igual que en el resto de España, desde 1994 se fue observando un ligero aumento, llegando a 4,69 casos/ 100.000 htes. en el año 1997, con un incremento del serogrupo C. En la temporada 96-97, ya el serogrupo predominante fue el C, con 57,5% de los aislamientos, correspondiendo al serogrupo B el 41,5%. Se observó, asimismo, elevación de la incidencia en algunos grupos de edad, especialmente en el grupo de 0 a 4 años y en el de los adolescentes (Conselleria de Sanitat, 1997; Brines et al., 1999).

Ante esta situación, la Conselleria de Sanitat realizó en el último trimestre de 1997, una campaña de vacunación con la vacuna polisacárida frente al meningococo A+C para todos los niños y jóvenes entre 18 meses y 19 años de edad.

En el estudio realizado por la Conselleria de Sanitat y el Hospital Clínico de Valencia sobre enfermedad invasora en la comunidad entre 1996 y 2000, se aprecia la evolución de las tasas de incidencia para menores de 15 años (Goicoechea et al., 2003).

Edad	1996	1997	1998	1999	2000
1-18 meses	11,22	28,06	7,48	5,61	1,87
19 m-4 años	5,86	7,33	3,66	5,13	8,07
5-9 años	2,81	4,22	0,93	0,46	2,81
10-14 años	1,20	1,60	0,00	0,40	1,20
1 m-14 años	3,52	5,82	1,68	1,83	3,21

Tabla II. Tasa de incidencia por N. meningitidis serogrupo C en la Comunidad Valenciana. Según Goicoechea et al., 2003.

En estas tablas se observa una reducción de la enfermedad meningocócica por serogrupo C con relación a la época prevacunal (5,82 casos/100.000 htes menores de 15 años en 1997 y 1,68 casos para el mismo grupo en 1998).

En cuanto a la distribución por serogrupos, tras la campaña se aprecia la disminución de los casos atribuidos al serogrupo C; en 1998 el serogrupo C sólo representó el 26% de los casos y el B el 68%.

	1996	1997	1998	1999	2000
Serogrupo B	23 (45%)	33 (43%)	28 (68%)	44 (78%)	49 (63%)
Serogrupo C	23 (45%)	38 (49%)	11 (26%)	12 (22%)	21 (27%)
No serogrupable	5 (10%)	4 (5%)	2 (5%)	0	6 (8%)
Otros serogrupos	0	2 (2%)	0	0	1(1%)
Total	51	77	41	56	77

Tabla III. Enfermedad invasora por N. meningitidis en los años 1996-2000 en la Comunidad Valenciana. Distribución por serogrupos. Según Goicoechea et al., 2003.

El mayor número de casos se dió antes de los 5 años (66,6% del total), especialmente antes de los 18 meses (34,8%) (Goicoechea et al., 2003).

	TOTAL	%	Serogrupo B	Serogrupo C	No serograble	Otros serogrupos
1-18 meses	105	34,8	66	29	8	2
19m-4 años	96	31,8	48	41	6	1
5-9 años	66	21,8	39	24	3	0
10-14 años	35	11,8	24	11	0	0

Tabla IV. Enfermedad invasora por N. meningitidis en los años 1996-2000 en la Comunidad Valenciana. Distribución por serogrupos según grupos de edad. Según Goicoechea et al., 2003.

Todos los grupos de edad presentaron un descenso en el periodo 97-98 en comparación con el periodo 96-97, excepto el grupo de edad mayor de 25 años en el que se observa un ligero incremento en el número de casos, grupo no incluido en la campaña de vacunación frente a meningococo A+C (Brines et al., 1999) (tabla V).

Grupos de edad (años)	Casos 96-97	Tasas n/100000 h	Casos 97-98	Tasas n/100000 h.
0-4	73	35,7	53	25,9
5-9	35	14,2	21	8,5
10-14	16	5,0	5	1,6
15-19	24	7,3	11	3,3
20-24	12	3,8	5	1,6
>25	22	0,9	26	1,1

Tabla V. Distribución de casos por grupos de edad. Comunidad Valenciana 1996-97 y 1997-98. Según Brines et al., 1999.

Exactamente igual que en el resto de España, durante el año 2000 se produjo de nuevo un incremento de la incidencia de enfermedad meningocócica en la Comunidad Valenciana (3,21 casos/100.000 htes menores de 15 años en 2000) casi exclusivamente debida al serogrupo C y en niños menores de 5 años (Brines et al., 2002). Si diferenciamos entre grupos de vacunados y no vacunados, se observó en los dos primeros años tras la campaña que la incidencia descendió drásticamente en el grupo de vacunados, pero aumentó en los que no habían sido inmunizados, en cambio, en el 2000, la incidencia ya aumenta en los dos grupos (Goicoechea et al., 2003).

Edad	1998		1999		2000	
	V*	NV**	V	NV	V	NV
19 m-4 años	1,77	12,85	0,88	4,28	2,65	8,57
5-9 años	0,49	9,75	0,49	9,75	2,46	9,75
10-14 años	0	0	0	0	0	5,53
19 m-14 años	0,54	7,74	0,36	3,87	1,46	7,74

(*)V= Vacunados; (**)NV= No vacunados. (Tasas: nº casos/100000 h.)

Tabla VI. Incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C en vacunados/no vacunados durante los años 1998, 1999 y 2000. Según Goicoechea et al., 2003.

Desde octubre de 2000 a febrero de 2001 se ofertó la vacuna conjugada a todos los niños de 2 meses a 6 años inclusive, seguida de su inclusión en el Calendario de Vacunaciones Sistemáticas. A partir del 2002 la oferta se extendió a todos los menores de 19 años de edad.

La incidencia de enfermedad invasora por serogrupo B, no mostró cambios significativos durante los primeros años tras la vacuna con el grupo A+C (4,2 casos/100.000 htes menores de 15 años en 1998), incrementándose considerablemente en los años 1999 (tasa de 6,7) y 2000 (tasa de 7,5) (Brines et al., 2002). Ante esta situación se planteó la posibilidad de que se hubiera producido un cambio en el *nicho ecológico*, pero los datos de la Dirección General de Salud Pública de 2001 y 2002, y que coinciden con otras CCAA, hablan de reducción de los casos tanto de serogrupo C como del B en un 67% y 41% respectivamente en relación al año 2000 (Goicoechea et al., 2003).

1.5.4.3. INCIDENCIA DE INFECCIÓN MENINGEA Y ENFERMEDAD INVASORA POR *H. INFLUENZAE* TIPO B

Entre un 2-5% de la población es portadora del *Hi*b; la tasa de portador es mayor en niños de 1 mes a 4 años de edad (Prober, 2004).

El 50% de los casos de meningitis por *Hi*b ocurre durante el primer año de vida (Prober, 2004), máximo entre los 9 y los 12 meses. Es poco frecuente después de los 3 años y prácticamente inexistente después de los 5 años, salvo en inmunodeprimidos (Bueno, 1995).

La enfermedad en nuestro medio presenta un comportamiento estacional bifásico con dos picos anuales, uno en Octubre-Noviembre y otro en Febrero-Abril (Pachón del Amo, 1994).

1.5.4.3.1. Mundial

La incidencia de enfermedad invasora causada por *Hi*b ha disminuido espectacularmente desde la introducción de las vacunas conjugadas en aquellos países en los que se la ha integrado en el calendario vacunal. Antes de la vacunación las tasas de incidencia eran muy variables, oscilando entre 15-120 casos/100.000 niños menores de 5 años según los países (Aristegui, 1996).

En 1985 se comenzó a administrar en USA la primera vacuna frente *Hi*b. A partir de 1988, el número de casos de meningitis por *Hi*b comenzó a descender rápidamente, pasando de una incidencia de meningitis en época prevacunal entre 45-69 casos/100.000 niños menores de 5 años, a 0,4 casos/100.000 htes. en 1997, una reducción de un 99% (Feigin y Pearlman, 2004).

Lo mismo ha ocurrido en Europa: países como Inglaterra y Gales (con tasas de infección por *Hi*b de 26-28 casos/100.000 menores de 5 años), Francia, (con incidencia de 15/100.000 menores de 5 años para las meningitis), y Finlandia (52/100.000 en menores de 5 años) tras la introducción de la vacunación en 1992 también han observado una drástica disminución de la incidencia. Escandinavia y Holanda, pasan de incidencias de 34 casos/100000 htes en la era prevacunal a 6 casos/100.000 htes tras la vacunación universal.

La incidencia de meningitis por *Hi*b es mucho más elevada en países no industrializados. Los aborígenes de Australia y ciertos países africanos, como Gambia y Senegal tienen una incidencia de 3 a 10 veces mayor que en USA y Europa. En muchos de estos países la meningitis por *Hi*b sigue siendo un importante problema de salud por la no aplicación de la vacunación universal (Feigin y Pearlman, 2004).

Sin embargo, a pesar de su eficacia, a partir de 2002 en Reino Unido y Holanda (los dos países que primero introdujeron la vacunación generalizada frente a *Hi*b en Europa), se han documentado numerosos casos de enfermedad invasora por *Hi*b en niños bien vacunados. La hipótesis más aceptada para explicar el aumento de fallos vacunales en el Reino Unido habla del descenso de la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas combinadas que contienen *Bordetella pertussis* acelular junto a la no administración de la dosis de recuerdo en el calendario vacunal inglés. Numerosos estudios han demostrado que la vacuna contra *Hi*b combinada con difteria-tétanos-tosferina acelular es menos inmunógena que la vacuna celular completa. Para paliar el efecto producido por la no administración de la dosis de recuerdo, en el Reino Unido, en 2003 se procedió a administrarla a todos los niños entre 6 meses y 4 años. En cambio, en Holanda, se utiliza la vacuna combinada con *B. pertussis* celular completa, con dosis de recuerdo incluida, por lo que las razones de fallo vacunal en niños holandeses son desconocidas (Campos y Aracil, 2003).

1.5.4.3.2. España

El número de casos de enfermedad invasora por *Hi*b aumentó en España en la década de los 80 y primeros años de la década de los 90, considerándosele como el responsable de buen número de meningitis supuradas de microorganismo desconocido (Brines, 1998). Sin embargo, en España no hay datos fidedignos de la incidencia de la enfermedad en la era prevacunal. Existen diversos estudios (Roca et al., 1992; Soult et al., 1994) que muestran una incidencia variable con rango entre 9,6 y 33/100.000 menores de 5 años para la enfermedad invasora por *Hi*b y entre 7,6 y 24/100.000 menores de 5 años para la meningitis por *Hi*b (Ruiz y Moraga, 2004).

Ante los datos parciales existentes se llevó a cabo un estudio por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III de Madrid. El informe de Pachón del Amo (Pachón del Amo, 1994) para los años 1993 y 1994 (previo a la comercialización de la vacuna) recogía información del 98% de toda la población menor de 5 años en España. En el total de las 12 CCAA estudiadas, se recogió una tasa anual global del 8 por 100.000 para meningitis y de 12,4 por 100.000 niños menores de 5 años para enfermedad invasora, con importantes diferencias geográficas, como por ejemplo el País Vasco, la Comunidad Valenciana o la Comunidad de Madrid que duplicaban la tasa global nacional (Guallar-Castillón et al., 1997). Estas tasas eran inferiores a las detectadas en otros países como EEUU, Australia, Reino Unido y Escandinavia mediante estudios prospectivos, e incluso a las informadas previamente en España.

Desde 1995, la AEP recomienda la inclusión de la vacuna conjugada frente a *Hi*b en el calendario de nuestro país (Bueno, 1995). Esta estrategia ha conducido a la práctica desaparición de esta forma etiológica de meningitis. Así, en 1998, la incidencia de

enfermedad invasora por *Hi*b fue de 0,3 casos/100.000 niños menores de 5 años (Villó et al., 2004).

Hasta ahora, no hay evidencia de que el aumento epidémico de los fallos vacunales por la vacuna *Hi*b detectado en otros países tenga lugar en España, aunque sí se han producido fallos vacunales esporádicos (Campos et al., 2003).

Tras la reducción de la tasa de enfermedad causada por *Hi*b, las infecciones debidas a otros serotipos y a *Hi* no tipificable parece que están incrementándose; así, algunos autores han comunicado que *Hi* tipo f es una causa importante de enfermedad invasora y podría llegar a ser el serotipo más frecuentemente aislado (Bodas, 2000).

1.5.4.3.3. Comunidad Valenciana

Los datos encontrados son dispares. Otero, en su tesis doctoral refiere una incidencia de meningitis por *Hi*b del 24/100.000 menores de 5 años en el Hospital La Fe de Valencia. La incidencia fue progresivamente en aumento, con un porcentaje respecto al total de meningitis que pasó de un 5-8,5% al 20,6% en el periodo 1986-90. La mayoría de las infecciones se presentaron en los meses fríos del año (Brines, 1999; Otero, 1993).

Un estudio retrospectivo durante el periodo 1994-1995 analizó la información hospitalaria procedente del C.M.B (Conjunto Mínimo Base de Datos) y encontró una incidencia de enfermedad invasora de 13,68/100.000 htes menores de 5 años de edad (Morant et al., 1999).

Morant et al., en un estudio prospectivo, describe para el periodo 1995-1996 una incidencia de enfermedad invasora de 18,2 y de meningitis de 14/100.000 menores de 5 años no vacunados. Alrededor del 50% de los pacientes con meningitis bacteriana por *Hi*b tenía menos de un año. El 100% de los casos se produjo en menores de 5 años (Brines et al., 1998; Morant et al., 1999).

La introducción de la vacunación frente a *Hi*b en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la Comunidad Valenciana, se hizo en diciembre de 1997, con oferta de esta vacuna desde octubre del mismo año para todos los menores de 5 años de edad. Los resultados de esta medida han sido excelentes, destacando la casi desaparición (Brines et al., 1999).

1.5.4.4. INCIDENCIA DE ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

La prevalencia de portadores nasofaríngeos en la población infantil varía entre el 25 y el 55%. Al final del primer año es del 39%, al final del segundo del 60% y luego decrece (De Juan, 2002; Ruiz y Moraga, 2004).

La máxima incidencia es en el primer año de vida (Brines, 1998). Aproximadamente el 70% de las meningitis neumocócicas ocurren en menores de 2 años y el 85-90% por debajo de 5 años (Casado et al., 2002; Pineda et al., 2002). La mayoría de estudios publicados encuentran que la meningitis neumocócica es más frecuente en invierno y primavera (Soult et al., 2001). También se ha observado un predominio en sexo masculino, con cocientes V/H que van desde 1,4 a 2 (Casado et al., 2002; Soult et al., 2001; Villó, 2004).

Se ha observado la asociación de una edad mayor de 2 años con la presencia de factores de riesgo, tales como TCE previo, esplenectomía, otomastoiditis o fístula de LCR. Un estudio encontró que el 65% de las meningitis neumocócicas en mayores de 2 años tenia algún factor de riesgo asociado, mientras que esta asociación sólo se observó en el 12% de los menores (Soult et al., 2001).

La distribución de serotipos de neumococo varía según las distintas áreas geográficas, la edad del paciente y la forma de presentación de la infección neumocócica; en España, el serotipo más frecuente es 19F (Casado et al., 2002; Fenoll et al., 2000). Por debajo de los 2

años, hay un claro predominio de los serotipos 6, 14, 19 y 23. Juntamente con los serotipos 9, 13 y 18, producen el 80% de las infecciones neumocócicas a esta edad. Posteriormente, a partir de los 2 años, aumentan los serotipos 1 y 5, que son mucho más raros en USA y Canadá. El serotipo 3, causa frecuente de enfermedad invasora en adultos y de otitis media aguda (OMA) en niños, muy rara vez se aisla en sangre en menores de 2 años (Ruiz y Moraga, 2004). Los serotipos 1, 3, 6, 7, 14, 17, 18, 19, 21 y 23 suelen causar meningitis en USA (Prober, 2004). Casi todos los neumococos resistentes a penicilina que causan meningitis pertenecen a los tipos 6, 9, 14, 18 y 23 (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

1.5.4.4.1. Mundial

En un estudio en California entre los años 1992 y 1995 se observó una incidencia específica por edad para meningitis neumocócica de 21, 12, 6, 2 y 0,5 casos por 100.000 habitantes para los grupos de edad de 0 a 6 meses, 7 a 12 meses, 13 a 24 meses, 25 a 60 meses y mayores de 60 meses respectivamente (Feigin y Pearlman, 2004).

En febrero de 2000 se aprobó en USA la administración rutinaria de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. El estudio del Grupo Kaiser Permanente en el Norte de California, refiere un descenso de la incidencia de enfermedad invasora neumocócica (EIN) en menores de 2 años, de un rango de 81,67 a 113,80 casos/100.000 htes antes de la introducción de la vacuna, a 38,22 casos/100.000 menores de 2 años tras su utilización en los niños (Black et al., 2001). Kaplan et al., del Grupo de Vigilancia para enfermedad neumocócica pediátrica en USA refiere que tras la utilización de la vacuna la tasa de meningitis neumocócica se redujo un 56%. En cambio, los serotipos no incluidos en la vacuna aumentaron un 66% en 2002, sobre todo a expensas del 15 y 33, lo cual podría significar que estos están apareciendo como sustitutos de los serotipos prevalentes en la era prevacunal (Kaplan et al., 2004).

En el Reino Unido, un estudio en Nottingham durante las dos últimas décadas, refiere tasas de incidencia de meningitis por neumococo de 21,8 casos/100.000 htes menores de 1 año, 14,8 casos en menores de 2 años, 6,6 casos en menores de 5 años y 2,4 casos/100.000 htes menores de 15 años. Este país sólo contempla la administración de la vacuna conjugada neumocócica para determinados grupos de riesgo (Ispahani et al., 2004).

No existen datos sobre la epidemiología en los países subdesarrollados, pero se estima que el neumococo puede causar entre 1 y 2 millones de muertes anuales en menores de 5 años (Ruiz y Moraga, 2004).

1.5.4.4.2. España

En España, hasta finales de los años 90, la escasez de datos disponibles hacía suponer que la incidencia de meningitis y de otras formas de EIN era baja (Casado et al., 2002).

Pero en los últimos años, han ido apareciendo estudios sobre la incidencia de EIN que varían desde 13,6 a 174 casos/100.000 htes menores de 2 años (Ruiz y Moraga, 2004; Iglesias et al., 2002; Ispahani et al., 2004). Estas tasas son similares a las de Europa pero menores que en USA, debido a que en nuestro continente no se practican hemocultivos en medio extrahospitalario ante todo lactante febril y en EEUU sí. En cambio, las tasas de incidencia de meningitis son similares (Casado et al., 2002; Pineda V et al., 2002).

Un estudio multicéntrico de carácter retrospectivo, realizado en 5 CCAA (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y Pais Vasco) entre 1998 y 2000, encontró una incidencia de meningitis neumocócica de 8,26/100.000 menores de 2 años (Casado et al., 2002) y de 11,01 para los menores de 1 año, excluyendo el periodo neonatal (De Juan, 2002). La menor incidencia para menores de 2 años se obtuvo en Navarra (6,73 casos/100.000 htes) y la mayor en el País Vasco, con el 15,52/100.000 htes (Villó et al., 2004). El mismo estudio, realizado de modo prospectivo durante el año 2000 encontró una incidencia de 13,1/100.000 htes

menores de 2 años, diferenciando 17,75 y 8,39/100.000 htes. en el primer y segundo año de vida respectivamente. Para menores de 5 años: 6,29 casos/100.000 htes. Se observa un aumento de la incidencia respecto al estudio anterior en la misma población que puede deberse tanto al diseño del estudio (prospectivo), como a la posibilidad de que exista un aumento real de la incidencia, como ya se ha descrito en la Comunidad de Madrid, en los años 1997 y 2000 (Casado et al., 2002; Ruiz y Moraga, 2004).

Otros estudios encuentran incidencias en menores de 2 años de 14,8 en Gijón entre los años 1992 y 2001 (Pérez Méndez et al., 2002), de 8,1 en Guipúzcoa a lo largo de las dos últimas décadas (Iglesias et al., 2002), de 10,2 casos en Sabadell (Pineda et al., 2000) de 5,56 en Málaga entre 1987 y 2001 y de 4,06 en el Hospital de Alcalá de Henares, entre 1991 y 2002 (Villó et al., 2004). Los mismos estudios encuentran incidencias en menores de 15 años de entre 1,3 y 2,5 casos/100.000 htes.

1.5.4.4.3. Comunidad Valenciana

En Valencia, entre 1995 y 1996, mediante un sistema prospectivo de vigilancia epidemiológica, se detectó una incidencia de 12,8 casos, 3,9 casos y 1,4 casos/100.00 htes para menores de 1 año, menores de 5 y menores de 15 años, respectivamente (Casado et al., 2002).

Otro estudio prospectivo en los años 1996-2000 encuentra un promedio de EIN de 20,14/100.000 htes. menores de 2 años. Relación V/H: 1,6. (Goicoechea et al., 2003)

1.5.4.5. FRECUENCIA SEGÚN TIPO DE MICROORGANISMO

En España, hasta mediados de los años 90, pasado el periodo neonatal los microorganismos más frecuentemente implicados en la etiología de la meningitis eran, por este orden, *N. meningitidis, H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* (Brines et al., 1998).

Los diversos estudios realizados a finales de los 80 y principios de los 90, refieren incidencia global de *N. meningitidis*, incluyendo los casos de meningococemia, de alrededor del 70 % de los aislamientos, *Hi*b de 16,04% (porcentaje que aumenta a un 22,4% si únicamente consideramos a los menores de 5 años) y *S. pneumoniae* de 4,28-7,3% (Gabinete de Estudios sociológicos Bernard Krief, 1993; Miguel et al., 1994).

	1976-1988	1981-1985	1986-1990
N. meningitidis	149 (80,98%)	144 (75%)	132 (70,59%)
***H. influenzae* b**	11 (5,98%)	19 (9,5%)	30 (16,04%)
S. pneumoniae	9 (4,89%)	12 (6,25%)	8 (4,28%)
S. betahemolítico(*)	2 (1,09%)	4 (2,08%)	7 (3,75%)
Enterobacterias	9 (4,89%)	6 (3,12%)	6 (3,21%)
Otros	4 (2,17%)	7 (3,65%)	4 (2,13%)

(*)S. betahemolítico: Streptococo betahemolítico (*S. agalactiae*)

Tabla VII. Meningitis bacterianas. Comparación de tres series. Según Miguel et al., 1994.

Los estudios realizados en la Comunidad Valenciana (Brines et al., 1998; Morant et al., 1998) a mediados de los 90, refieren un porcentaje de 49,0% para *N. meningitidis*, 33,3% de los casos para *Hi*b y 17,7% para *S. pneumoniae*. La edad media para *N. meningitidis* fue de 31,7 meses, para *Hi*b fue de 10,0 meses y para *S. pneumoniae* fue de 11,5 meses. De los cultivos de meningococo, el 57,1% de las cepas fueron del serogrupo B y el 42,9% fueron del C. Todos los casos de *Hi*b fueron por serotipo b, menos uno que fue no tipable; y en cuanto al neumococo, de las 8 cepas enviadas a laboratorio, 4 fueron por serotipo 19, 1 por serotipo 12, otra por 14 y 2 fueron no tipables (Morant et al., 1998).

En los últimos años, gracias a la aplicación de la vacuna frente a *Hi*b, se ha modificado este orden, pasando a ser el neumococo el segundo microorganismo y prácticamente desapareciendo la meningitis por *Hi*b (Soult et al., 2001).

Pero este orden no es seguido por igual en todos los países; en USA, en 1971, hubo 29.000 casos de meningitis por *Hi*b, 4.800 por *S. pneumoniae* y 4.600 por *N. meningitidis* (Feigin y Pearlman, 2004). Con la vacunación, *Hi*b pasó de ser el microorganismo más frecuente causante de meningitis a desaparecer prácticamente (Rosenstein y Perkins B, 2000). En 1995, la causa más frecuente de meningitis bacteriana en niños de 1 mes a dos años fue *S. pneumoniae*, seguida de *N. meningitidis*, streptococcus del grupo B y por último *Hi*b. A partir de 2 años, el primer microorganismo fue *N. meningitidis* y el segundo *S. pneumoniae* (Feigin y Pearlman, 2004).

1.5.4.6. LETALIDAD
(de *lethum*, muerte)

En los países desarrollados, entre 1980 y 1990 la mortalidad fue de alrededor de 3,8% para *Hi*b, 7,5% para meningococo y 15,3% para neumococo, con una media de 4,8% (Feigin y Pearlman, 2004).

En la actualidad, la enfermedad meningocócica causa en el mundo 50.000 muertes por año y un millón de niños, la mayoría pequeños y en países en vías de desarrollo, mueren anualmente por enfermedad neumocócica invasora (Pelton, 2004).

Estas cifras varían de forma considerable según el diferente grado de desarrollo tecnológico de los países (Baraff et al., 2003). La mayoría de los estudios en países desarrollados, dan una tasa de mortalidad general de las meningitis bacterianas en lactantes y niños que oscila entre el 5-10 % (Guallar-Castillón et al., 1997). En los países en vías de desarrollo esta cifra se eleva a un 16-19% (Tarlow et al., 1997). La mortalidad específica según etiología también varía:

a) N. meningitidis. En los menores de 5 años es alrededor de un 5%, pudiendo alcanzar el 25% en adolescentes y en adultos (Navarro, 2004).

Es más alta en las meningococemias (8-13%) que en las meningitis puras (Schuchat y Wenger, 1997; Stowall y Schutze, 2002). En las meningococemias es diferente según exista shock (34-73% según estudios) o no (3,7%) (Casado, 2003).

Los estudios realizados en nuestro medio dan una mortalidad global del 6 al 14% (Aristegui, 1996; Asensi, 2002; Brines et al., 1998; Morant et al., 1998), con cifras de entre 8 a 16% para el conjunto de enfermedad meningocócica (Brines et al., 1999). La mortalidad es más elevada para el serogrupo C (9,5-20%) que para el B (3,4%) (Brines et al., 1998, Goicoechea et al., 2003).

*b) Hi*b. Según datos de la OMS, la tasa de mortalidad de la meningitis por *Hi*b en países en desarrollo es de 17,3%, frente al 3,2% de países industrializados (WHO, 2002).

En España, la letalidad fue del 3,5 y del 4,8% en dos estudios retrospectivos. La mayoría de los fallecimientos se produjeron en el primer año de vida (Brines et al., 1998).

En la Comunidad Valenciana, un estudio prospectivo encontró una letalidad del 6,25% (Morant et al., 1998).

c) S. pneumoniae. Los estudios hablan de una mortalidad entre el 7 y el 15% (Ruiz y Moraga, 2004; Arditi et al., 1998); puede llegar al 20% de los casos, siendo incluso más alta en los niños más pequeños (Ispahani, 2004).

A pesar de que es menos frecuente la meningitis neumocócica que la meningocócica, la primera es la principal causa de muerte por meningitis bacteriana. Así, en 2000, la mortalidad por meningitis neumocócica en Inglaterra, representó el 38% de todas las muertes por meningitis bacterianas (Davidson y Ramsay, 2003).

La tasa de letalidad de la meningitis por *S. pneumoniae* en nuestro país es del 5 al 15% (Aristegui, 1996; Moraga, 2002).

El Grupo de Estudio sobre enfermedades invasoras de la Comunidad Valenciana refirió para la temporada 95-96, una mortalidad por *S. pneumoniae* el 22,2% (Morant et al., 1998).

1.5.4.7. SECUELAS

Aunque en los países desarrollados la mortalidad con la terapéutica antibiótica se ha reducido, hasta un 50% de los supervivientes de la meningitis puede tener alguna secuela, aunque sutil, de su enfermedad (Feigin y Pearlman, 2004). En un 10-20% de los pacientes que se recuperan de una meningitis bacteriana pueden observarse graves secuelas del desarrollo neurológico (Prober, 2004). Un estudio en USA entre 1980 y 1990 encontró para sordera un 10,5%; retraso mental, 4,2%; espasticidad, paresia o ambos, 3,5% y convulsiones 4,2% (Feigin y Pearlman, 2004; Tarlow et al., 1997).

La sordera neurosensorial es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana (Prober, 2004). Aparece hasta en un 30% de los pacientes con meningitis neumocócica, en un 10% cuando es meningocócica y en un 5-20% de las meningitis por *Hi*b (Prober, 2004).

En EEUU se han comunicado secuelas para la enfermedad meningocócica entre un 11 y un 19% en los diversos estudios. Entre las más frecuentes refieren convulsiones, amputación de extremidades o dedos o injertos de piel (Stowall y Schutze, 2002).

En cuanto a las secuelas por serogrupos de *N. meningitidis*, en el estudio de enfermedad meningocócica invasora de la Conselleria de Sanitat entre los años 1996 y 2000, presentaron secuelas un 7,6% de los casos, de los cuales un 66% eran producidos por el serogrupo B (la mayoría lesiones cutáneas y en segundo lugar sordera), y un 30% por serogrupo C (en este caso sin predominio claro de ningún tipo de secuelas, y con muy escasa producción de lesiones cutáneas)(Goicoechea et al., 2003).

La meningitis por *Hi*b tiene una frecuencia de secuelas neurológicas permanentes que puede afectar al 20-30% de los supervivientes (Guallar-Castillón et al., 1997). En su estudio Otero observó en meningitis por *Hi*b secuelas en el 22% de los supervivientes incluyendo trastornos del lenguaje (12,5%) e hidrocefalia (11%); menos frecuentemente se detectaron sordera, alteraciones motoras y epilepsia (alrededor del 5% para cada una de ellas) (Brines et al., 1998; Otero, 1993).

De los tres microorganismos más comunes, la infección por *S. pneumoniae* es la que conlleva un peor pronóstico (Aristegui, 1996; Tarlow et al., 1997). En un estudio multicéntrico en USA entre 1993 y 1996 encuentran que el 25% de los supervivientes de meningitis neumocócica tenía defectos motores, un 32% sordera moderada-grave, 38% infartos cerebrales, 24% derrame subdural, 21% hidrocefalia, 12% cerebritis y 6% edema cerebral (Arditi et al., 1998; Feigin y Pearlman, 2004). En el Reino Unido se han comunicado secuelas en el 26% de los supervivientes de meningitis neumocócica (Ispahani, 2004). En España aparecen complicaciones y secuelas neurológicas entre un 20 y un 40% de los pacientes con meningitis neumocócica (Moraga, 2002). En la serie de Mencía et al., las secuelas más frecuentes fueron sordera 28%, hemiparesia, 14,5%, hidrocefalia 7% y retraso mental 3,5% (Mencía et al., 2000).

Al igual que ocurre con la mortalidad, los estudios realizados en los países en vías de desarrollo muestran de forma evidente las diferencias que todavía existen en el pronóstico en relación con los países desarrollados. Existen estudios que hablan de un 32% de sordera, y un 25% de secuelas neurológicas (Tarlow et al., 1997).

1.5.5. PATOGENIA

(de παθος, enfermedad y γενναν, producir)

Habitualmente el contagio del niño en las leptomeningitis bacterianas agudas es mediante la colonización de las vías aéreas superiores. La progresión de las bacterias hasta alcanzar el ESA y desencadenar la respuesta inflamatoria del hospedador sigue de la siguiente manera:

I) Colonización del espacio subaracnoideo:

a) Colonización de la mucosa respiratoria del hospedador donde la persistencia local del microorganismo puede dar lugar a un estado de portador asintomático o al desarrollo de una enfermedad respiratoria.

Las bacterias producen proteasas que inactivan la molécula de Ig A, se adhieren a las células epiteliales a través de sus fimbrias -o pili-, y se unen a receptores celulares para atravesar el epitelio (Martín-Ancel et al., 1997).

b) Invasión del torrente sanguíneo. Una vez las bacterias rompen la mucosa, entran en la circulación. Por mecanismos diferentes, entre los que están implicados los Ags capsulares, las bacterias en ocasiones impiden la activación del complemento, lo que permite su supervivencia en el espacio intravascular. Si los mecanismos naturales de defensa no eliminan estos microorganismos de la circulación, la infección progresa y atraviesa la BHE (Klein et al., 1986; Prober, 2004).

c) Paso al espacio subaracnoideo. Las bacterias consiguen entrar en el LCR a través de los plexos coroideos de los ventrículos laterales y las meninges.

d) Multiplicación en el LCR. Los componentes del complemento y las Igs están casi ausentes del LCR, lo que permite la proliferación bacteriana y favorece la presencia de grandes densidades de bacterias. Desde allí pueden producirse bacteriemias secundarias a través de las vellosidades y granulaciones aracnoideas.

Otras vías de infección menos frecuentes son:

* Extensión directa desde un foco de infección contiguo, en niños con sinusitis, mastoiditis, osteomielitis del cráneo u OMA (Feigin y Pearlman, 2004). La meningitis que complica una OMA suele ser ocasionada por *S. pneumoniae.*

* Un TCE puede preceder a la meningitis bacteriana; se han descrito casos de meningitis recurrente debida a *S. pneumoniae* y a *H. influenzae* después de una fractura de la lámina cribiforme a través de los senos paranasales.

* Por comunicación directa entre la piel y las meninges, como en individuos con tractos sinusales dermoides o mielomeningoceles; la suelen producir *S. aureus* o bacterias entéricas (Prober, 2004).

* Secundaria a procedimientos de neurocirugía (especialmente en las derivaciones de LCR en los niños con hidrocefalia). Con frecuencia producidas por el *S. epidermidis*.

* Otras veces la infección resulta de la contaminación ambiental o la manipulación. Los neonatos, fibroticos quísticos o quemados pueden desarrollar septicemia o meningitis por *S. aureus*. Las atmósferas humidificadas pueden dar lugar a la proliferación de *Serratia marcesens* o *Pseudomonas aeruginosa*. Los catéteres para alimentación parenteral o transfusiones también predisponen a la infección por bacterias u hongos que generalmente son de escasa virulencia en el hospedador normal.

* En los menores de 3 meses la infección puede ser adquirida intraútero a través de la placenta o durante el parto desde un cérvix o canal vaginal que pueden estar colonizados por variedad de microorganismos, sobre todo *Streptococcus* del grupo B y *Listeria monocytogenes* (Feigin y Pearlman, 2004).

II) <u>Activación de los mecanismos de defensa</u>

Los componentes de la pared bacteriana (ácido teicoico y peptidoglicano de grampositivos y lipopolisacárido (endotoxina) de gramnegativos, estimulan una importante respuesta inflamatoria con producción, por la microglia, macrófagos, astrocitos, neuronas y células endoteliales, de factor de necrosis tumoral (TNF-α), interleukina-I (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), óxido nítrico, prostaglandina E_2 (PGE_2) y otros mediadores de la inflamación (Martín-Ancel et al., 1997; Pathan et al., 2003; Van Deuren et al., 2000).

Estas sustancias desencadenan vasodilatación (con aumento del flujo sanguíneo cerebral) y aumento de permeabilidad (con llegada de proteínas, complemento e Igs al LCR) así como fenómenos celulares (reclutamiento de leucocitos). Los leucocitos de la corriente sanguínea se adhieren al endotelio vascular y migran por diapédesis entre las células endoteliales. Estos fenómenos son los responsables de la pleocitosis característica de la meningitis bacteriana. Sin embargo, estas sustancias no llegan en cantidad insuficiente para conseguir una eficaz opsonización o actividad bactericida.

La intensa inflamación del ESA, y el consiguiente daño neurológico, no son resultado de la acción directa de las bacterias, sino de la activación de las vías de respuesta inflamatoria del hospedador por los microorganismos o sus productos (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

Se produce edema cerebral por tres mecanismos: aumento de la permeabilidad de la BHE y lesión citotóxica de arteriolas y vénulas (edema vasogénico); aumento de presión en el LCR (edema intersticial) y lesión del parénquima cerebral (edema citotóxico). El edema cerebral aumenta la PIC, que tiende a ser máxima durante las primeras 24-48 horas de hospitalización. El flujo sanguíneo cerebral disminuye de forma paralela, produciéndose hipoperfusión tisular, desarrollo de infartos venosos y arteriales, fenómenos de vasoespasmo y estenosis vasculares tardías.

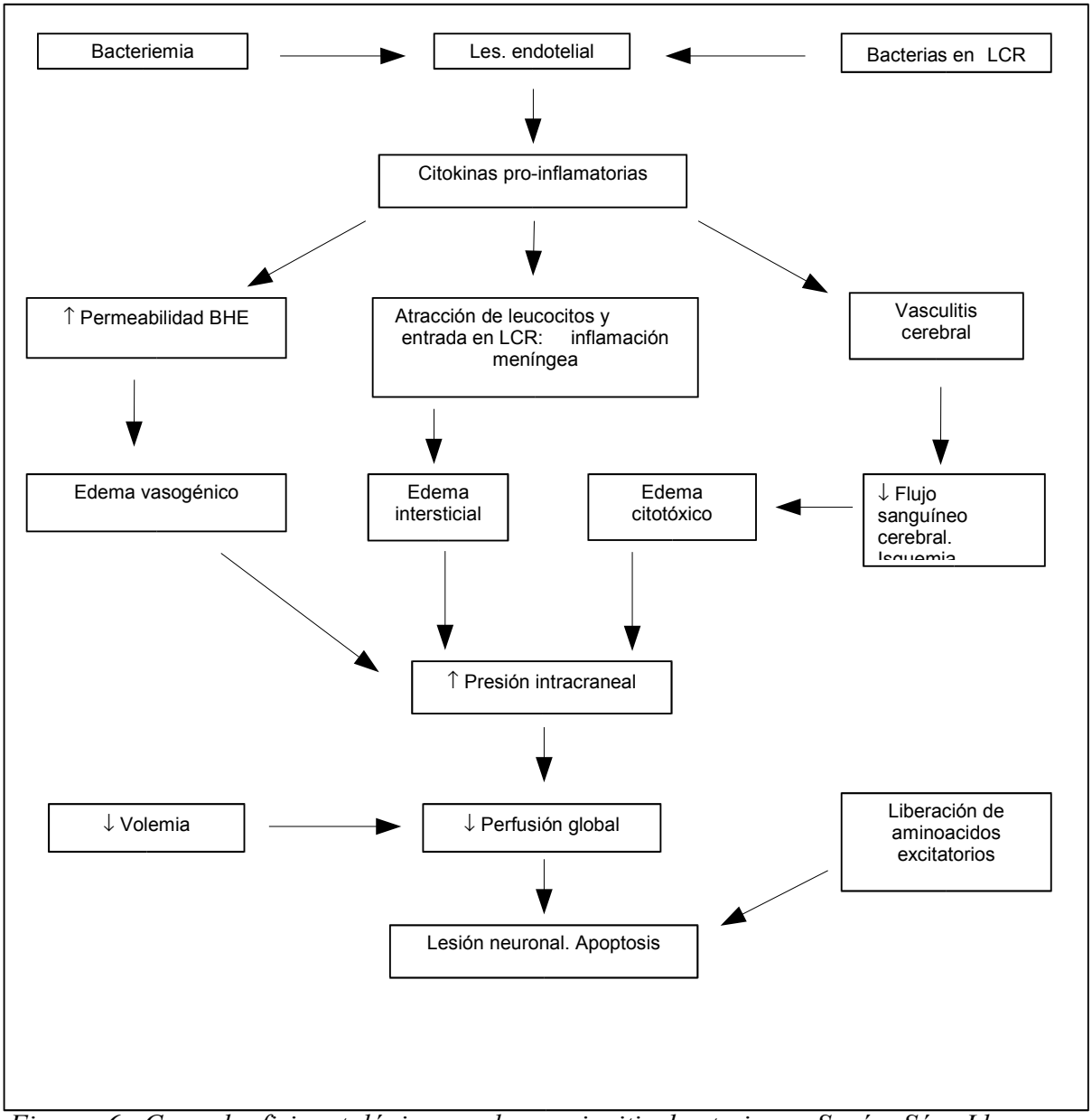


Figura 6. Cascada fisiopatológica en la meningitis bacteriana. Según Sáez-Llorens y McCracken, 2003

El menor aporte sanguíneo disminuye la disponibilidad del oxígeno y obliga al tejido a utilizar la glicolisis anaerobia para obtener energía, contribuyendo, en parte, al aumento de lactato en LCR y a la hipoglucorraquia. Se inicia así, una cascada de acontecimientos que conduce al daño cerebral hipóxico-isquémico.

Todo ello explica que en niños con meningitis sean relativamente frecuentes los déficits neurológicos focales debidos a inflamación o trombosis de arterias, venas y senos cerebrales.

1.5.6. ANATOMÍA PATOLÓGICA

(de ανα, contra y τεμεν, cortar; y de παθος, enfermedad y λογος, discurso)

A) PERIODO INICIAL Y DE ESTADO

a) Nivel macroscópico. En fases iniciales se produce congestión vascular y edema con *exudado serohemorrágico*. En el periodo de estado el *exudado es purulento*. Pueden observarse variables grados de opacificación de las leptomeninges, hasta aparecer verdaderas placas amarillas, purulentas, sobre todo en la convexidad, aunque también se distribuye alrededor de las venas cerebrales, senos venosos, convexidad cerebelosa, surcos, cisuras silvianas, cisternas basales y médula espinal (Brines, 1998; Prober, 2004; Sarasa et al., 1992).

b) Nivel microscópico. Las leptomeninges muestran hipercelularidad compuesta al principio por PMN que, con el tiempo, van siendo sustituidos por exudado fibrinoso con mezcla de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas, para, finalmente, dar lugar a la organización con fibrosis. En el exudado inflamatorio pueden reconocerse los microorganismos causales libres o intracelulares.

B) COMPLICACIONES

La inflamación se puede extender a los ventrículos causando *ventriculitis*, o a la sustancia cerebral (*cerebritis focal*). La afectación de los vasos leptomeníngeos puede dar lugar *trombosis* e *infarto hemorrágico* del cerebro subyacente (De Girolami et al., 2000).

La organización final de la inflamación puede originar *adherencias fibrosas* o *tabicaciones* del ESA que dificulten la libre circulación del LCR, particularmente el acueducto de Silvio, y ocasionar una *hidrocefalia* no comunicante; sin embargo, la hidrocefalia se debe con más frecuencia al engrosamiento adhesivo de las vellosidades aracnoideas alrededor de las cisternas de la base del cerebro, que obstruye la salida del LCR, siendo una hidrocefalia de tipo comunicante (Brines, 1998; Prober, 2004).

C) FORMAS ESPECIALES SEGÚN AGENTE ETIOLÓGICO

La localización del exudado es variable: en las meningitis por *Hi*b, p. ej. suele ser basal, mientras que en la meningitis neumocócica suele ser más denso en la convexidad de los hemisferios cerca del seno sagital.

Es frecuente en las meningitis neumocócicas la llamada *aracnoiditis oclusiva crónica*, secundaria a la fibrosis aracnoidea que produce un exudado especialmente gelatinoso (De Girolami et al., 2000).

1.5.7. CLÍNICA (de κλινη, cama)

Los signos y síntomas de la meningitis bacteriana dependen en buena parte de la edad del enfermo, de la duración de la enfermedad antes de la exploración, de la respuesta del niño ante la infección y en parte del agente etiológico.

1.5.7.1. SÍNDROME (de συνδρομη, concurso) MENÍNGEO EN EL NIÑO MAYOR DE 2 AÑOS

Aunque las meningitis bacterianas agudas suelen tener una presentación bastante rápida se diferencian dos formas de comienzo:

. La *forma de comienzo solemne*, en la que, en un niño previamente sano, de forma brusca, se presentan vómitos, hiperpirexia, escalofríos, cefalea y, a veces, delirio o convulsión. Se asocia muy frecuentemente con *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* (Klein et al., 1986).

. La *insidiosa o de presentación subaguda*, con la instauración del proceso infeccioso de manera progresiva en 1 o 2 días, pudiendo ir precedido de una enfermedad febril no específica. Muchas veces su diagnóstico se complica por un tratamiento parcial con antibióticos (en un 25-50% de los enfermos) (Prober, 2004).

Establecido el cuadro clínico, las manifestaciones del síndrome meníngeo incluyen habitualmente los siguientes componentes semiológicos:

a) **Síndrome infeccioso**. Se expresa con *fiebre*, *astenia*, *anorexia*, *decaimiento* y *mal estado general*. Su expresión más conspicua la constituye la presentación solemne antes citada.

b) **Síndrome encefálico**. Secundario al incremento de la PIC y a la irritación inflamatoria de las estructuras encefálicas. Está integrado por:

- **Síndrome de hipertensión endocraneal**, caracterizado por *cefalea* (de predominio occipital), *vómitos* proyectivos sin náuseas previas, *vértigo* y *edema papilar*; este último signo se suele detectar a partir del 2º- 3º día. Cuando se observa éste, se debe descartar, entre otros, trombosis de senos venosos, empiema subdural o abceso cerebral .
- **Síndrome de afectación motora**, integrado por: *convulsiones*, *paresias y parálisis de los nervios craneales* (sobre todo del motor ocular externo debido a su trayecto más largo), *estrabismo* y *ptosis palpebral.*
- **Síndrome de afectación sensitiva y sensorial**, del que destacan *hiperestesia cutánea* (lo más frecuente), *fotofobia, escotomas* y, ocasionalmente *acúfenos*.
- **Síndrome de disfunción endocraneal**, que incluye: *irritabilidad, bradipsiquia,* y *trastornos de la conciencia que pueden variar desde la somnolencia* a *letargo* o *coma.* Uno de los signos más importantes de la meningitis es el constituido por un cambio en el carácter del niño o en su estado de vivacidad (Klein et al., 1986). En el niño, la mayor parte de procesos extracraneales que generan irritabilidad se asocian a insomnio; la combinación de bradipsiquia, somnolencia e irritabilidad es altamente sugestiva de afectación endocraneal difusa que aun no siendo específica de meningitis, nos debe alertar sobre esta posibilidad (Brines, 1992).

c) **Síndrome espinal** secundario al aumento de presión en el canal vertebral e irritación de las raíces nerviosas, y que integra en mayor o menor grado las siguientes manifestaciones:

- **Síndrome motor**, caracterizado por: *rigidez de nuca*, frecuente e importante; se detecta como resistencia a la flexión pasiva o al giro suave lateral de la cabeza en decúbito supino; *envaramiento del raquis* (ambos signos representan la contracción de los músculos paraespinales para evitar la movilización dolorosa); *contractura de la musculatura abdominal*; *contractura en flexión de los miembros*, con cabeza y tronco extendidos y en decúbito lateral: *posición en gatillo de fusil*. En los casos más floridos puede aparecer *opistótonos*. El término *posición en gatillo de fusil* deriva de su semejanza a la postura adoptada por los soldados en las trincheras durante la 1ª Guerra Mundial. Tales combatientes se mantenían en cuclillas, con la cabeza extendida y hacia atrás para otear al enemigo y con el fusil en las manos para disparar.

- **Síndrome sensitivo**, que incluye los síntomas de: *hiperestesia cutánea*, *dolor en nuca y espalda*.

- **Síndrome reflejo**, en el que destacan los siguientes signos: *Brudzinski*: se provoca estando el niño en decúbito supino, al intentar flexionarle la cabeza sin levantar el tronco. Es positivo si con esta maniobra se observa que flexiona involuntariamente las rodillas; *Kernig*: es positivo cuando estando el niño en decúbito supino, al intentar incorporarlo levantándole la cabeza y el tronco, flexiona las rodillas; *Lassegue*: estando el niño en decúbito supino, al levantarle progresivamente las piernas, dobla las rodillas antes de llegar a los 90º; s*igno de trípode o de Amos*: al sentarse en la cama el niño se apoya con los brazos extendidos tras él para aumentar su área de sustentación cuando no puede flexionar la columna vertebral por irritación meníngea; *hiperreflexia tendino-muscular y cutánea*, con incremento del área reflexógena, principalmente en las regiones aquílea y rotuliana. Algunos estudios refieren que alrededor de un 1.5% no presentan signos meníngeos. Esto ocurre con mayor frecuencia en el lactante, en los pacientes con sepsis meningocócica fulminante y en los inmunodeprimidos (Steven y Wood, 1995).

1.5.7.2. SÍNDROME MENÍNGEO EN EL LACTANTE

En esta edad las manifestaciones meníngeas aparecen y se suceden más rápidamente y con menor expresividad, por lo que va a ser más difícil reconocer el síndrome meníngeo.

Los signos y síntomas en el lactante son: *fiebre*, *vómitos* sin náuseas previas, *rechazo del alimento y pérdida de peso*; *afectación del estado general*; alternancia de *irritabilidad y llanto* con fases de *somnolencia*; *convulsiones*; *rigidez de nuca* e *hipertensión de la fontanela*, que se halla tensa a la palpación o incluso se aprecia a simple vista como abombada.

1.5.7.3. SÍNDROME MENÍNGEO EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO Y EN EL PRETÉRMINO

La clínica es aún más inespecífica. Entre los signos más notables se presentan: *distermia*, con frecuente hipotermia (se da fiebre en la mitad de los casos); *vómitos*, *rechazo del alimento* y *pérdida de peso; disminución de la actividad, somnolencia* y/o *irritabilidad; abombamiento de las fontanelas* (en un tercio de los casos); *aumento del perímetro craneal* con *diástasis de suturas*; *convulsiones; respiración irregular y pausas de apnea; cianosis* e *ictericia* (Klein et al., 1986).

1.5.7.4. OTROS SIGNOS O SÍNTOMAS QUE SE ASOCIAN A MENINGITIS

Manifestaciones cutáneas. La *púrpura*, especialmente en forma de *petequias* aparece muy frecuentemente en la enfermedad meningocócica, aunque se pueden observar en cualquiera de los microorganismos. Las petequias están presentes en el 10% de los casos (Prober, 2004). Las lesiones pueden ser generalizadas, pero con frecuencia son más pronunciadas en las extremidades, pudiendo ir precedidas de una erupción maculo-papulo-eritematosa similar a la que se observa a menudo en las enfermedades víricas (enterovirus o adenovirus) o por administración de ampicilina (Nielsen et al., 2001). Otra manifestación de las meningitis es la llamada *mancha meníngea*, que se manifiesta pasando un objeto romo por la piel y observando la aparición de una raya roja en 30 a 60 segundos (dermografismo) (Prober, 2004).

Ataxia y déficit de audición. La ataxia en ocasiones es el signo de presentación de la meningitis bacteriana. (Klein et al., 1986).

Trastornos sistémicos. En ocasiones se asocian con la bacteriemia y la meningitis enfermedades focales tales como la celulitis, la artritis séptica y la neumonía. Se han descrito artralgias y mialgias. También puede haber artritis y es más frecuente en el curso de la enfermedad meningocócica (Feigin y Pearlman, 2004; Steven y Wood, 1995).

1.5.7.5. CLÍNICA SEGÚN EL MICROORGANISMO

Aunque todos los signos/síntomas expresados hasta ahora los pueden provocar cualquiera de los microorganismoes causantes de meningitis, muchos estudios encuentran diferencias significativas en la clínica según sea uno u otro el agente causal (Asensi et al., 1998; Feigin y Pearlman, 2004).

	Total	***Hi*b**	***S. pneumoniae***	***N. meningitidis***	**Otros**
Nº de pacientes	235	151	35	26	23
Nivel de conciencia (%)					
Irritabilidad o letargia	78,3	77,5	68,6	80,8	95,7
Somnolencia	6,8	8,6	2,8	3,8	4,3
Obnubilación	11,5	9,9	22,9	15,4	0
Coma	3,4	4,0	5,7	0	0
Signos neurológicos focales*(%)	16,5	14,6	34,3	7,7	4,3
Convulsiones *(%)	20,4	23,2	23	11,5	8,7
Convulsiones**(%)	26	28	34	19	4,5

* Al ingreso. ** Durante la hospitalización.

Tabla VIII. Signos/síntomas según microorganismo causante. Según Feigin y Pearlman, 2004

La *afectación de la conciencia* (obnubilación y coma) se asocia sobre todo a meningitis por neumococo (27,6%) y en menor medida a meningococo (15,4%). También predominan en este microorganismo los signos neurológicos focales (34.3%) de los niños con meningitis neumocócica frente al 16.5% del total (Feigin y Pearlman, 2004). Cuando se observan signos focales en ausencia de estado postictal debe sospecharse necrosis cortical, vasculitis oclusiva o trombosis de las venas corticales.

Las *convulsiones* previamente al ingreso aparecen en un 20% de los niños. Son más frecuentes en los niños con meningitis neumocócica o por *Hi*b que en los enfermos con meningitis meningocócica (Feigin y Pearlman, 2004; Prober, 2004).

Las *petequias*, el *exantema purpúrico*, el *estado de shock* y las *artralgias* se asocian de forma significativa al meningococo (Asensi et al., 1998).

	Total N=2617 %	***N. meningitidis* N= 904 %**	***H. influenzae* N= 257 %**	***S. pneumoniae* N=94 %**
Petequias	38,2	60,2	5,1	4,3
Alteraciones de la conciencia	28,6	38,1	37,0	34,0
Estado séptico	19,8	28,3	29,6	22,3
Irritabilidad	14,4	16,5	21,0	22,3
Rechazo de alimento	14,3	15,7	19,8	26,6
Rash cutáneo	10,6	17,0	1,6	1,1
Convulsiones	7,5	7,5	14,0	20,2
Otros signos neurológicos	7,0	7,3	12,8	11,7
Hipertensión de la fontanela	6,4	6,0	15,6	14,9
Shock	5,3	8,5	3,9	2,1
Artralgias/Artritis	4,6	7,5	0,4	1,1

Tabla IX. Signos/síntomas según microorganismo causante. Según Asensi et al., 1998.

Mención especial merece el devastador cuadro producido por *N. meningitidis* y que es conocido como **sepsis meningocócica**. Consta principalmente de *fiebre*, *purpura fulminante y shock* de rápida aparición. Es tanta la gravedad de la diseminación hemática meningocócica, que clínicamente sólo se manifiestan los síntomas de sepsis, sin dar tiempo a la aparición de la sintomatología meníngea. Debido a la liberación de endotoxinas del meningococo se produce un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID). La diátesis hemorrágica que se produce se manifiesta en forma de un exantema purpúrico formado por petequias y equimosis que no desaparecen con la vitropresión y que se distribuyen por toda la superficie corporal, con predominio de las extremidades. Aparecen insuficiencia renal y coma. La afectación progresa rápidamente y antes de 24 horas puede fallecer el niño sin haberse recuperado de su cuadro de shock (Brines, 1998). La forma más grave de sepsis meningocócica es el conocido **síndrome de Waterhouse-Friederichsen**, en la que además de lo indicado, se asocia un infarto bilateral de las suprarrenales, y que le confiere un pronóstico ominoso.

Las manifestaciones clínicas de la meningitis, la meningococemia y la sepsis meningocócica se superponen con frecuencia. El meningococo produce en la mayoría de los niños (93%) meningitis; este tanto por ciento incluye a un 37% que tiene tanto meningitis como bacteriemia. Un 7% tienen bacteriemia sin evidencia de meningitis (Steven y Wood, 1995).

1.5.8. DATOS COMPLEMENTARIOS

El diagnóstico de una meningitis purulenta pasa necesariamente por tres niveles:

1º) La sospecha de meningitis se suscita habitualmente ante la presencia de un síndrome meníngeo.

2º) El diagnóstico de existencia de meningitis lo va a proporcionar el estudio citoquímico del LCR que ofrecerá una celularidad aumentada, en caso de meningitis, o una celularidad normal, en caso de meningismo. Algunos estudios (Bonadio, 1992) encuentran

que un 3% de los niños con meningitis bacteriana tienen un LCR completamente normal, es decir, que el aislamiento de microorganismo no se acompaña de alteración del LCR. Esta condición patológica sería el preludio de una meningitis, pero no una auténtica meningitis dado que la celularidad es normal. Parece más conveniente denominar LCR séptico o con bacterias que meningitis. No se puede descartar en estos casos la contaminación accidental como tampoco que se trate de una fase muy precoz y previa de la aparición de la inflamación meníngea.

3º) El tercer paso diagnóstico va dirigido a dilucidar la etiología de la afección lo que se determina, en general, por los análisis microbiológicos (Asensi et al., 1998).

1.5.8.1. ANÁLISIS DEL LCR

1.5.8.1.1. OBTENCIÓN DEL LCR. PUNCIÓN LUMBAR

La punción lumbar consiste en la introducción de una aguja en el espacio subaracnoideo, a nivel lumbar, para obtener LCR.

Técnica de la punción lumbar Ver pacientes y métodos.

Complicaciones

Aunque se pueden producir incomodidades de poca importancia, son poco frecuentes las consecuencias graves.

- Síndrome postpunción (cefaleas, lumbalgia o dolor radicular, transitorios).
- Punción hemorrágica. Se puede producir una hemorragia hacia los tejidos que rodean la columna vertebral o hacia el interior del LCR.
- Infecciones (meningitis, empiema subdural o epidural).
- Enclavamiento. Es poco frecuente que se produzca en los niños una herniación del tronco del encéfalo y de las amígdalas cerebelosas hacia el foramen magnum, pero puede presentarse cuando haya un incremento excesivo de la presión intracraneal (Klein et al., 1986; Muñoz y Chazeta, 1996).

Contraindicaciones

Deberá retrasarse la realización de la PL en los siguientes casos:

- Hipertensión intracraneal (signos neurológicos focales, aumento de la presión arterial asociado a bradicardia, alteraciones pupilares, deterioro rápido del nivel de conciencia, papiledema). Ante la sospecha de hipertensión intracraneal (HTIC) deberá practicarse un tomografía axial computerizada (TAC) craneal (Klein et al., 1986; Oliver et al., 2003).
- Inestabilidad cardiorrespiratoria.
- Infección en el área de punción (cutánea u ósea).
- Coagulopatía grave, clínica o analítica (recuento plaquetario inferior a 40.000 o tiempo de protrombina <50%) (Casado, 2000).

1.5.8.1.2. ANÁLISIS CITOQUÍMICO

Tras la PL se valorarán en primer lugar las características macroscópicas del líquido; la segunda actuación es el análisis citoquímico del LCR, en el que el laboratorio determina sus

características citológicas (número y tipo de células) y químicas (glucosa, albúmina, globulinas, cloruros y reacción de Pandy).

Técnicas analíticas. Ver material y métodos.

Valores normales en LCR

En condiciones normales el LCR es claro y transparente como *agua de roca*. El rango de valores de citoquimia en LCR no infectado en función de la edad del paciente se aprecia en la siguiente tabla (Nicholson y Pesce, 2004).

Recuento celular (cels/mm^3)	Prematuros	0-25 mononucleares
		0-10 PMN
		0-1000 hematíes
	Recién nacidos	0-20 mononucleares
		0-10 PMN
		0-800 hematíes
	Neonatos	0-5 mononucleares
		0-10 PMN
		0-50 hematíes
	En adelante	0-5 mononucleares
Glucosa		40-70 mg/dL
Proteínas totales		8-32 mg/dL

Tabla X. Valores de LCR en niños sanos. Según Nicholson y Pesce, 2004.

Después del primer mes de vida, el LCR de los lactantes puede contener hasta 6 leucocitos/mL. Aunque a partir de esta edad la presencia de un PMN en el LCR se puede considerar como anormal, es cierto que se puede encontrar un único leucocito PMN en el LCR del 5% de los niños normales (Feigin et al., 1992; Klein et al., 1986). Los valores normales de glucorraquia son aproximadamente 2/3 de la glucemia.

Alteraciones del LCR en las meningitis

a) *Aspecto.* En las meningitis purulentas es turbio o incluso francamente purulento, si bien en estadíos muy precoces o en enfermos parcialmente tratados puede ser claro. El grado de turbidez depende del número de PMN. Si no hay muchas células, se observará una pérdida de la transparencia. Entre 200 y 400 leucocitos/mm3 el LCR es turbio (Prober, 2004).

b) *Celularidad.* Está aumentada (pleocitosis); el recuento leucocitario suele ser superior a 1.000/mm^3, aunque en las meningitis iniciales o decapitadas por el tratamiento este aumento puede ser menor (decenas o centenas); en niños con sepsis grave podemos no encontrar pleocitosis, siendo éste un signo de mal pronóstico (Prober, 2004).

Múltiples estudios han comunicado un valor medio de leucocitos en LCR en las meningitis bacterianas marcadamente elevado, con cifras entre 1.975 y 10.987 leucocitos/mm^3 (Bonadio, 1992). Schhaad et al., refieren que la magnitud de la pleocitosis varía según el microorganismo causante de la meningitis, con unos recuentos medios relativamente más elevados para *N. meningitidis* (5.476 leucocitos/mm^3), menores para *Hi*b (4.612 leucocitos/mm^3) y mucho menores para *S. pneumoniae* (1.136 leucocitos/mm^3) (Schaad et al., 1984).

Con respecto a la fórmula leucocitaria, los estudios refieren un tanto por ciento medio de neutrófilos entre 75 y 95% (Prober, 2004). Se han descrito casos de pleocitosis linfocitaria en las meningitis bacterianas, sobre todo en estadios precoces, pero es poco frecuente. Schaad et al., refieren no haber encontrado diferencias significativas en los tantos por ciento de neutrófilos en los tres principales patógenos productores de meningitis bacteriana (Schaad et al., 1984).

Con respecto a los cambios en los valores de leucocitos en LCR con el tiempo, no es infrecuente encontrar una ligera elevación de las cifras dentro de las 18-36 horas de iniciar el tratamiento antibiótico; también se observa una disminución del recuento total tras 48-72 horas de antibioterapia adecuada. Algunos estudios han observado persistencia de algún grado de pleocitosis en LCR tras completar el tratamiento (Bonadio, 1992).

c) *Glucosa.* Existe hipoglucorraquia en la mayoría de las meningitis bacterianas, aunque es menos frecuente en los niños de edad escolar. En varias series de casos publicados, la concentración media de glucosa fue marcadamente baja, con rangos de valores entre 19 y 30 mg/dL (Bonadio, 1992). En cuanto a valores relativos, Donald et al., al encontraron que un valor de glucosa LCR/glucosa sérica $\leq$ 0.4 tenía un 80% de sensibilidad y un 98% de especificidad para meningitis bacterianas en mayores de 2 meses (Donald et al., 1983). En aproximadamente el 70% de las meningitis bacterianas, la hipoglucorraquia desaparece a las 48 horas de tratamiento antibiótico correcto (Bonadio, 1992).

d) *Proteínas*. En la mayoría de los casos de meningitis bacteriana en la edad pediátrica existe un aumento de la concentración de proteínas en LCR, observándose este aumento con menor frecuencia en niños en edad escolar. En varias series de casos publicadas la media de las concentraciones de proteínas en LCR oscilaba entre valores de 130 a 299 mg/dL, aunque se han encontrado valores absolutos de >1.000 mg/dL en un 8% de los casos (Bonadio, 1992).

La reacción de Pandy es ++/++++, como referencia de aumento de globulinas (Asensi et al., 1999).

e) Otros datos. La media de *PIC* está habitualmente elevada en las meningitis bacterianas, habiéndose referido picos de entre 200 y 320 mm de H_2O en los dos primeros días de enfermedad (Bonadio, 1992).

El *ácido láctico* también está elevado, al contrario que en las meningitis de origen viral, en las que tiene valores normales (aproximadamente iguales a la concentración sérica de lactato que es de 14 mg/dL) (Bonadio, 1992; Brines, 1998).

Aunque los parámetros ya referidos son suficientes para la práctica diaria del diagnóstico de las meningitis, en la tabla XI, tomada de Kaplan (Kaplan, 1989), se resumen algunos valores que se presentan aumentados y disminuidos en las meningitis bacterianas.

No obstante, aunque el análisis citológico ofrece con frecuencia una orientación sobre las causas de la meningitis, la confirmación etiológica sólo puede conseguirse mediante la identificación del agente causal en LCR.

Sustancias con concentración aumentada en LCR en las meningitis bacterianas: Lactato La mayoría de los aminoácidos Aldolasa de la fructosa-bisulfato Ácido siálico libre Productos de la degradación del fibrinógeno Vasopresina Lactoferrina α-1-antitripsina
Sustancias con concentración disminuida en LCR en las meningitis bacterianas: Glucosa AMP cíclico Homocarnosina (en pacientes inconscientes)

Tabla XI. Sustancias con concentración aumentada/disminuida en LCR en las meningitis bacterianas. Según Kaplan, 1989.

1.5.8.1.3. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Su finalidad es constatar la presencia de bacterias y/o sus Ags u otros agentes patógenos (virus, hongos, etc) en LCR u otras muestras biológicas.

a) *Visión directa*. Se realiza mediante *tinción de Gram.* Se observan bacterias en el 60-90% de los casos de meningitis bacteriana que no han recibido antibióticos previamente (Bonadio, 1992), correlacionándose su positividad con la densidad bacteriana y con el agente etiológico (mayor en las neumocócicas) (Pachón y López, 1998).

b) *Cultivo*. Son positivos en el 60-80% de los casos de meningitis bacteriana (Pachón y López, 1998).

c) *Detección de Ags en muestras biológicas*. Se utiliza para la detección del Ag PRP del *Hi*b, del neumococo y del meningococo A y C. No es de mucha utilidad con el serogrupo B de *N. meningitidis*, ya que este es poco inmunógeno (Murray, 2004).

d) *Reacción en cadena de la polimerasa*. Excepcionalmente se realiza el diagnóstico de meningitis meningocócica mediante la reacción en cadena de la polimerasa, aunque con muy buenos resultados (Asensi et al., 1999).

Esta técnica también se utiliza para la determinación de virus del grupo herpes y enterovirus.

1.5.8.2. OTROS DATOS COMPLEMENTARIOS

a) Cultivos de muestras distintas del LCR

Hemocultivo. Los hemocultivos son valorables en los enfermos con una posible meningitis bacteriana. En un estudio en el que se obtuvo sangre de cada uno de los enfermos (ninguno había recibido tratamiento antibiótico previo) los cultivos fueron positivos en el 90% de los casos de meningitis por *Hi*b, en el 80% de los casos de meningitis neumocócica y en el 90% de los casos de meningitis meningocócica (Bohr et al., 1983). Con poca frecuencia

se da el caso de que el hemocultivo ponga de manifiesto un microorganismo bacteriano y la pleocitosis identifique la meningitis, pero el cultivo del LCR sea negativo (Klein et al., 1986).

Lesiones cutáneas. Las petequias pueden representar micro-émbolos con bacterias presentes en la lesión. Debe practicarse la tinción de Gram del producto del raspado de las lesiones purpúricas; algunos estudios obtienen resultados positivos en el 80% de pacientes con lesiones petequiales sin antibioterapia previa (Brines, 1998).

Cultivos de exudado nasal, de garganta y de otras mucosas y superficies no son de utilidad para la identificación de la etiología de la meningitis.

Derrame del oído medio. La aspiración del líquido del oído medio y la tinción de Gram puede hacer posible la identificación inmediata del microorganismo probable y ser de utilidad si los hallazgos del LCR son equívocos (Klein et al., 1986).

b) Tests de la respuesta inflamatoria

Hemograma. Suele existir gran leucocitosis (excepto en aquellos cuadros sépticos graves, que cursan con leucopenia, signo de mal pronóstico) con predominio de PMN y desviación a la izquierda.

Algunos estudios han encontrado diferencias en el recuento medio de leucocitos según los diferentes microorganismos bacterianos: Valmari observó recuentos medios de 14.605/µL en 44 casos de meningitis debida a *Hi*b; de 19.391/µL en 11 casos debidos a *N. meningitidis* y de 23.833/µL en 6 casos causados por *S. pneumoniae* (Klein et al., 1986).

Proteína C Reactiva (PCR). Es un reactante de fase aguda que forma parte de las proteínas de la inflamación; se genera en los hepatocitos bajo el control del TNF y de las IL-1 e IL-6. La producción de PCR se inicia a las 4-6 horas de la agresión inicial y alcanza el pico máximo alrededor de las 36 horas. Su producción se mantiene constante mientras el proceso inflamatorio o infeccioso se encuentra activo pero, una vez controlado, su nivel en sangre desciende rápidamente debido a su corta vida media, estimada en unas 4-7 horas (Jaye y Walter, 1997). Aunque la elevación de la PCR sérica no constituye un signo específico de infección bacteriana, se ha demostrado que en presencia de un proceso de este tipo, su producción es más intensa y, en consecuencia, se alcanzan niveles más elevados que cuando se trata de un síndrome inflamatorio (Peltola y Jaakkola, 1988; Ramos et al., 1996). Numerosos estudios han confirmado que las tasas elevadas de PCR (valores de corte de 20 o 50 mg/L) son características de las infecciones más graves (Pulliam et al., 2001; Sormunen et al., 1999), aunque también puede elevarse en las infecciones víricas (Casado y Blanco, 2001).

Procalcitonina (PCT). Es un polipéptido que se eleva rápidamente en los pacientes con infección bacteriana grave. Se diagnostica de forma precoz y es altamente sensible y específico para meningitis bacterianas y sepsis. La PCT es casi indeterminable en el plasma de los individuos sanos (0,5 ng/mL), aumenta levemente en las infecciones víricas o bacterianas localizadas (0,52 ng/mL) y presenta un marcado aumento en las infecciones bacterianas sistémicas graves, con valores entre 10 y 1.000 ng/mL (Casado y Blanco, 2001). Su vida media más corta y ascenso más precoz, así como su mayor sensibilidad y especificidad, la hace presentar una rentabilidad diagnóstica superior a la PCR (Fernández et al., 2001; Hatherill et al., 1999).

c) Electroencefalografía. Útil sobre todo cuando se han presentado convulsiones, permite detectar la presencia de algún foco epileptógeno o de alguna otra alteración residual en el córtex cerebral (Asensi et al., 1998).

d) TAC. Es de especial utilidad en la detección de las colecciones subdurales de líquido, la trombosis vascular cerebral, los abcesos cerebrales y la dilatación de los ventrículos. Se debe realizar en los enfermos con alteración prolongada del estado de

consciencia, con irritabilidad o con convulsiones, anomalías neurológicas focales, aumento de la circunferencia del perímetro cefálico, elevación mantenida de la concentración de proteínas en el LCR, persistencia mantenida de células PMN en LCR, o recidiva de la enfermedad (Klein et al., 1986).

e) Valoración auditiva. Dado el elevado porcentaje de sordera tras una meningitis bacteriana, todos los pacientes deben someterse a una evaluación auditiva antes o poco después de salir del hospital (Prober, 2004).

1.5.8.3. CONSIDERACIONES SOBRE LA PUNCIÓN LUMBAR

Si se ha de identificar la meningitis tan pronto como sea posible, se habrán de llevar a cabo muchas más PL para que, por último, se ponga de manifiesto la infección. Klein et al consideran que el que un 10% de las PL sean positivas (asépticas o bacterianas) resulta un porcentaje apropiado para el manejo diagnóstico de las meningitis bacterianas en todo el mundo (Feigin et al., 1992; Klein et al., 1986).

a) *PL en los niños con hemocultivo positivo.* Dado que la meningitis puede seguir a una bacteriemia, en todo niño con hemocultivo positivo debe se debe tomar en consideración la práctica de una PL si la enfermedad febril persiste o si se da la menor sugerencia de una reacción meníngea (Feigin et al., 1992; Klein et al., 1986).

b) *Criterios para la repetición de una punción lumbar.*

- Después de haber presentado resultados negativos en una PL inicial. Es posible encontrarnos con casos de PL con líquido citológica y químicamente normal, y el cultivo ser positivo. Esto puede haber ocurrido en estadíos precoces de la meningitis después de la invasión bacteriana pero antes de la respuesta inflamatoria. Por tanto, en niños con diagnósticos dudosos, está indicado repetir la PL de 4 a 6 horas después de la primera (Feigin et al., 1992).

- Después de unos resultados positivos en una PL inicial. Si el niño parece responder adecuadamente al tratamiento, no es necesario repetir el examen. Pero si no hay evidencia clínica de mejoría después de 24 a 72 horas de tratamiento se debe practicar una nueva PL (Klein et al., 1986).

c) *Agentes antimicrobianos previos y criterios para la punción lumbar.* Entre un 20 y un 55% de niños con meningitis bacteriana han recibido antibióticos (la mayoría vía oral) antes de la práctica de la PL (Bonadio, 1992).

A pesar de que los cultivos pueden ser estériles después del inicio del tratamiento, este no suele alterar de forma considerable la citoquimia, la tinción de Gram ni los tests de Ags capsulares (Feigin et al., 1992; Klein et al., 1986).

Por ello, la toma de decisiones en el manejo del análisis del LCR en las meningitis parcialmente tratadas deba hacerse considerando estas como no tratadas; es decir, en casos de cultivos negativos de meningitis parcialmente tratadas se debe administrar un curso completo de antibioterapia parenteral si el cuadro clínico sugiere etiología bacteriana (Bonadio, 1992).

d) *La punción lumbar en los niños con convulsiones febriles.* La inmensa mayoría de los niños que padecen convulsiones febriles no tienen meningitis. No obstante ante la presencia de convulsiones febriles se debe ser precavido y a menos que el niño esté perfectamente despejado, con buen aspecto general y sin ninguna sugerencia de signos de meningitis, debe tenerse en cuenta la PL (Feigin et al., 1992).

e) *Aplazamiento de la punción lumbar.* Si existen causas que contraindiquen la PL, se aplazará la misma hasta corregirlas. El hemocultivo pone de manifiesto el microorganismo patógeno bacteriano en más del 80% de los casos de meningitis no tratados con anterioridad

(Klein et al., 1986). Se deben de administrar antibióticos con una pauta de dosificación para meningitis (Feigin et al., 1992).

1.5.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El **diagnóstico de existencia** de meningitis suele ser fácil. No obstante se ha de diferenciar de otros cuadros clínicos de presentación aguda, con vómitos, fiebre alta, y grave afectación del estado general que inducen a error. A veces se trata de un *meningismo*, es decir, de un proceso no inflamatorio de las meninges, con hiperproducción de LCR o hipertensión cerebral aguda sin que en el *liquor* se encuentre alteración alguna bioquímica o celular. Este cuadro se presenta sobre todo en el curso de algunas enfermedades infecciosas agudas (neumonía, fiebre tifoidea, rubeola o exantema súbito), también por la acción de agentes físicos como insolación, traumatismos y por la administración de algunos medicamentos como el ácido nalidíxico, tetraciclinas y vitamina A. Otras veces lo que existe es un *falso meningismo*; en este caso falta incluso la hipertensión liquoral. Ejemplo son las pseudomeningitis por intoxicación por metoclopramida, algunas rinofaringitis, donde junto a la fiebre y vómitos puede aparecer rigidez de nuca por inflamación dolorosa de los ganglios suboccipitales o cervicales, y ciertas enfermedades infecciosas con hiperestesia intensa y cefaleas y vómitos.

Para el **diagnóstico etiológico** la anamnesis y clínica pueden ofrecer datos orientadores sobre el agente casual: ambiente epidémico de meningococia, edad, época del año, antecedentes personales o familiares (tuberculosis), presencia de exantema petequial o tromboembólico (*N. meningitidis*); no obstante, es el estudio del LCR el que nos dará, la gran mayoría de veces, la clave diagnóstica. Los datos que obtenemos del análisis citoquímico y bacteriológico del LCR variarán según el tipo de proceso meníngeo.

Hay que tener presente que este esquema tiene un gran valor orientativo, pero de ningún modo, por sí solo, proporciona un diagnóstico cierto. Asensi et al., (Asensi et al., 1998) refieren numerosos casos de meningitis con etiología bacteriana, vírica o tuberculosa demostrada que presentaban unos parámetros muy diferentes a los que cabría esperar según el esquema.

Como refieren todos los autores el diagnóstico diferencial entre las meningitis bacterianas y víricas es -por razones obvias- de extraordinaria importancia, pero en muchas ocasiones supone un reto muy dificil.

	Presión (mm H_2O)	*Leucocitos (mm^3)*	*Proteínas (mg/dL)*	*Glucosa (mg/dL)*	*Comentarios*
Normal	50-80	<5, ≥75% linfocitos	20-45	>50 (o 75% de la glucosa serica)	
M. Bacteriana Aguda	Generalmente alta (100-300)	100-10.000 o más; predominio PMN	Generalmente 100-500	Disminuida, generalmente <40 (o <50% de la glucosa sérica)	Generalmente se ven microorganismos en el Gram y el cultivo es positivo
M. Bacteriana parcialmente tratada	Normal o elevada	5-10.000; generalmente PMN(*)	Generalmente 100-500	Normal o disminuida	Pueden verse microorg. en el Gram; el tto parcial puede esterilizar el LCR; puede detectarse el Ag.
M. o meningoencefalitis vírica	Normal o ligeramente elevada (80-150)	Raramente >1000 cél. Precozmente PMN pero los linfocitos predominan después	Generalmente 50-200	Generalmente normal; puede disminuir a <40 en algunas, sobre todo en la parotiditis	Los enterovirus y el VHS pueden detectarse por la PCR en LCR y raramente pueden cultivarse
M. Tuberculosa	Generalmente elevada	10-500; precozmente PMN pero los linfocitos predominan después	100-3000	<50 en la mayoría; disminuye con el tiempo si no se instaura tto	Los microrg. acido-alcohol resistentes casi nunca se ven la tinción; pueden recuperarse en el cultivo de LCR. Puede detectarse en PCR de LCR

(*) Pueden predominar las células mononucleares si ha sido parcialmente tratada durante un largo periodo de tiempo.

Tabla XII. Diagnóstico diferencial de las meningitis. Según Prober CG, 2004.

Se han realizado numerosos intentos para aumentar la fiabilidad del diagnóstico de meningitis bacteriana a base de combinar los parámetros del LCR con los sanguíneos y los clínicos ideando una serie de índices. Uno de los más divulgados es el de Thomé et al., conocido como *criterios de Boyer* (Thomé et al., 1980).

El *score* valora numéricamente 3 parámetros clínicos y 5 analíticos. El valor numérico que asigna a cada parámetro es tanto mayor cuanto más apoya el diagnóstico de meningitis de origen bacteriano; con él se consiguen elevados índices de especificidad y sensibilidad en el diagnóstico diferencial precoz entre las meningitis bacterianas y las asépticas, que en ningún caso llegan al 100%. Según estos criterios una puntuación de 5 o más sería indicación absoluta de establecer un tratamiento antibiótico inmediato por la elevada probabilidad de que se trate de una meningitis bacteriana (Asensi et al., 1998).

SÍNTOMAS	0	1	2
Temperatura	< 39,5º C	≥ 39,5º C	
Púrpura*	Ausente		Presente
Signos neurológicos**	Ausentes	Presentes	
Proteinorraquia (mg/dL)	< 90	90-140	≥ 140
Glucorraquia (mg/dL)	> 35	35-20	≥ 20
Leucocitos/mm^3 en LCR	< 1.000	1.000-4.000	≥ 4.000
% PMN en LCR	< 60	≥ 60	
Leucocitos/mm^3 en sangre	< 15.000	≥ 15.000	

*Púrpura o petequias. **Obnubilación, coma, convulsiones o signos focales antes del diagnóstico de meningitis. Score ≥5: antibióticos inmediatamente. Score 3 o 4: antibióticos inmediatamente o si el estado general es bueno, observación y repetir punción lumbar en 6-12 horas. Score 0, 1 o 2: no antibióticos.

Tabla XIII. Score de Boyer. Según Thomé et al., 1980.

Desde su publicación en 1980 se han propuesto numerosas modificaciones para mejorar su sensibilidad y especificidad. Así Fernández et al., y Cahuana et al., introducen como nueva variante el porcentaje de células en cayado en sangre puntuando como "0" cuando es <6, "1" cuando está entre 6 y 14 y "2" cuando es mayor o igual de 15 (Asensi et al., 1998), y Ramos et al., la edad menor de 2 años y el valor de la PCR en suero (Ramos et al., 1996).

Pérez et al., del Hospital del Niño Jesús de Madrid, refieren en su estudio (Pérez et al., 2001), que la sensibilidad y especificidad de la escala de valoración de Boyer en el diagnóstico diferencial de meningitis víricas y bacterianas es de 90 y 99% respectivamente, valores que se incrementan a 100 y 98% cuando se consideran también el valor de la PCR, el tanto por ciento de PMN en LCR en función de la edad y el cociente de formas inmaduras/total de neutrófilos en sangre.

No obstante, también se han publicado otros estudios en los que se matiza y delimita la validez de esta escala de valoración. De hecho, existen situaciones en las que no debe utilizarse como, por ejemplo, en recién nacidos, pacientes graves (sepsis), niños sometidos a cirugía del SNC, meningitis tuberculosa y aquellos niños que hayan recibido tratamiento antibiótico en las últimas 48 horas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MENINGITIS BACTERIANAS Y VIRICAS. SCORE DE BOYER (MODIFICADO)

SÍNTOMAS	0	1	2
Temperatura ºC	<39,5	≥ 39,5	
Púrpura*	No	Si	Si
Signos neurológicos**	No		
Proteinorraquia (mg/dL)	<90	90-140	≥ 140
Glucorraquia (mg/dL)	>35	35-20	<20
Leucos/mm3 en LCR	<1.000	1.000-4.000	≥ 4.000
(%) PMN en LCR			
- Edad > 2 años	<60	≥ 60	
- Edad < 2 años	<60		≥ 60
Leucos/mm3 en sangre	<15.000	≥ 15.000	
PCR (mg/L)	≤ 40	40-90	>90

*Púrpura o petequias. **Obnubilación, coma, convulsiones o signos focales antes del diagnóstico de meningitis,
Score ≥5: Antibioterapia inmediata (AI).
Score 3-4: AI o si el estado general es bueno, observar y repetir PL tras 6-12 horas.
Score 0,1 y 2: no antibioterapia.

Tabla XIV. Score de Boyer modificado. Según Ramos et al., 1996.

Varios estudios han demostrado que la PCR aumenta en las infecciones bacterianas y es útil en el diagnóstico diferencial entre infecciones víricas y bacterianas, especialmente en los pacientes con más de 12 horas de evolución (Putto et al., 1986; Ramos et al., 1996). Peltola, en su estudio concluyó que una PCR mayor de 20 mg/L tenía una sensibilidad del 89% y una especificidad del 77% para el diagnóstico de infección bacteriana (Peltola et al., 1988). Roine encuentra que una PCR mayor de 20 mg/L tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de meningitis bacteriana pero siempre que haya más de 12 horas de evolución (Roine et al., 1991). Sormunen estudia diferentes índices del LCR, concluyendo que sólo la PCR sérica sirvió para diferenciar las meningitis bacterianas de las víricas, con valores medios de 115 mg/L para las bacterianas y menores de 20 mg/dL para las víricas (Sormunen et al., 1999).

Sin embargo, en la actualidad es la PCT el mejor marcador de etiología bacteriana de las meningitis (Simon et al., 2004; Schwarz et al., 2000; Van Rossum, 2004). Casado et al., encuentran para concentraciones de PCR superiores a 5 ng/mL, una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% (Casado y Blanco, 2001). Hatherill compara el valor de la PCT frente a la PCR y el recuento leucocitario concluyendo que el primer parámetro es superior a los otros en la diferenciación de las meningitis bacterianas y o shock séptico, refiriendo que valores mayores de 2 ng/mL son útiles en esta diferenciación (Hatherill et al., 1999).

1.5.10. PRONÓSTICO

(de προγνωσις, conocer de antemano)

Antes de la aparición de los antibióticos las meningitis eran casi siempre mortales o con secuelas importantes. Actualmente, gracias al diagnóstico precoz, el tratamiento antibiótico inmediato y los cuidados de sostén, la mortalidad de las meningitis bacterianas pasado el periodo neonatal ha disminuido al 1-8% (Prober, 2004).

Las meningitis purulentas con peor pronóstico son las producidas por el neumococo (mortalidad 15 %) seguidas de *Hi*b (mortalidad 5-10 %) y en tercer lugar por el meningococo con una mortalidad de 2-5 %, ocasionada esencialmente por la presencia y gravedad del shock (sepsis hiperagudas y síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y el edema cerebral intenso con herniación en los cuadros de meningitis sin sepsis.

El pronóstico empeora en los lactantes menores de 6 meses y en los que tienen más de 1.000.000 de unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias/mL en LCR. Los que presentan convulsiones durante más de 4 días durante el tratamiento, o los que en el momento del diagnóstico están en coma o tienen signos neurológicos focales también tienen tendencia a sufrir secuelas más prolongadas. Existen opiniones contradictorias en la bibliografía acerca de si la duración de los síntomas antes del diagnóstico de la meningitis influye o no en el pronóstico (Feigin y Pearlman; 2004; Prober, 2004). Evidentemente, el desenlace también depende de las posibles complicaciones que se pueden dar en el curso de la enfermedad.

1.5.11. COMPLICACIONES

Las complicaciones pueden tener lugar precozmente en el curso de la enfermedad, incluso antes del diagnóstico, o varios días después del inicio del tratamiento (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

Shock. Suele presentarse de entrada o desarrollarse durante el primer día de estancia en el hospital; es una de las más llamativas y graves complicaciones de la meningitis. Se asocia sobre todo a meningococemia (aproximadamente en un 17% de ellas) (Casado, 2003), pero puede acompañar a otros tipos de infección. Incluso con tratamiento adecuado, puede conducir rápidamente a una evolución fatal. El shock séptico se caracteriza inicialmente por fiebre, taquicardia, taquipnea, pulsos saltones, alteración del sensorio y decaimiento. La piel inicialmente está caliente y bien perfundida. Posteriormente aparecen los signos de hipoperfusión de los tejidos: la piel se vuelve fría con enlentecimiento del relleno capilar, y aparecen oliguria, acidosis metabólica (láctica), ritmo de galope y más tarde hipotensión arterial (Casado, 2003).

CID. Normalmente se asocia a la forma de presentación rápidamente progresiva y se observa con mayor frecuencia en el shock y la púrpura (Prober, 2004).

Hipertensión intracraneal. La elevación de la presión intracraneal (PIC) es una complicación frecuente de las meningitis bacterianas graves.

El signo guía de aumento de PIC es la disminución del nivel de consciencia, que se valora en base a la escala de coma de Glasgow. Pueden aparecer signos neurológicos focales como anisocoria, midriasis, pérdida de reactividad pupilar, parálisis del nervio motor ocular externo (MOE), hemiplejía o anomalías posturales. La conocida triada de Cushing, caracterizada por bradicardia, hipertensión y alteraciones en el patrón respiratorio, es un signo tardío de HTIC en niños (El Bashir et al., 2003; Welch y Nadel, 2003).

Un examen de fondo de ojo normal no descarta HTIC, pues el papiledema también es un signo tardío (EL Bashir et al., 2003).

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH). En el pasado se pensó que muchos pacientes con meningitis bacteriana sufrían una secreción inadecuada de ADH, situación que precisaba restricción de líquidos en su manejo (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

La incidencia de SSIADH varía considerablemente según estudios, de un 4 a un 88% (Feigin y Pearlman, 2004), lo que puede ser atribuido a los diferentes criterios usados en su definición. El SSIADH conduce a hiponatremia y retención de líquidos, lo que puede empeorar el edema cerebral. Sin embargo, un porcentaje significativo de meningitis presentan deshidratación o hipovolemia y pueden precisar libre administración de fluidos parenterales.

Más tardíamente, en el curso del tratamiento, puede aparecer **diabetes insípida** como consecuencia de un trastorno funcional hipotalámico o hipofisario.

Derrames subdurales. Aparecen en un 10-30% de los pacientes con meningitis, y son asintomáticos un 85-90% de ellos (Prober, 2004). En caso de producir síntomas estos son abultamiento de las fontanelas, diástasis de suturas, aumento del perímetro craneal, vómitos, convulsiones, fiebre y alteraciones de la transiluminación craneal. Se diagnostican por TAC o RNM. Normalmente desaparecen espontáneamente y no se suelen asociar con secuelas neurológicas permanentes. Aparecen sobre todo en las infecciones por *Hi*b o neumococo y en niños menores de 2 años (Feigin y Pearlman, 2004; Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

En un estudio prospectivo de niños con meningitis aparecieron derrames en el 43% de aquellos con meningitis por *Hi*b, en el 30% de los niños con meningitis neumocócica y en el 22% de las meningitis meningocócicas. Cuando se realizaron correcciones para normalizar las diferencias por edad, la incidencia de derrame subdural resultó ser independiente del tipo de microorganismo causante de la enfermedad (Feigin y Pearlman, 2004)..

Convulsiones. Ocurren antes o durante los primeros días tras el ingreso, en un tercio de los pacientes con meningitis. Aunque la mayoría son generalizadas, la presencia de convulsiones focales presagia una evolución neurológica adversa. También se asocian a mal pronóstico neurológico aquellas que son de difícil control, las que persisten después del 4º día y las que aparecen por primera vez tardíamente durante el ingreso. Pueden ser por fiebre, edema, hiponatremia o aumento de la PIC (Prober, 2004; Sáez-Llorens y McCracken, 2003). Estos enfermos precisan medicación para controlar las convulsiones y una evaluación de la causa de las mismas que incluya una TAC (Klein et al., 1986).

Hallazgos neurológicos focales como *hemiparesia*, *cuadriparesia*, *parálisis facial* y *déficits en el campo visual* aparecen aproximadamente entre el 10 y 15% de los pacientes y pueden dar lugar a anomalías neurológicas persistentes. La presencia de signos focales puede asociarse con necrosis cortical, vasculitis oclusiva o trombosis de las venas corticales. La extensión del proceso inflamatorio meníngeo puede implicar al 2º, 3º, 6º, 7º y 8º pares craneales que discurren a través del ESA.

Fiebre prolongada o secundaria. La fiebre persiste hasta cinco días en la mayoría de los niños con meningitis y durante cinco a nueve días en el 13% de los enfermos (Klein et al., 1986). Suele desaparecer más pronto en los pacientes con un proceso meningocócico o neumocócico que en las meningitis por *Hi*b. Al 6º día de tratamiento, más del 90% de los pacientes con meningitis meningocócica o neumocócica está sin fiebre, frente al 70% de los pacientes con meningitis por *Hi*b.

La *fiebre prolongada* (duración mayor de 10 días) se observa en un 15% de los pacientes con meningitis por *Hi*b, en el 9% de las meningitis por neumococos y en el 6% de las debidas a meningococos (Prober, 2004). Los trastornos más frecuentes que se asocian con fiebre persistente son el derrame subdural, la enfermedad en otros focos (por ejemplo artritis,

pericarditis y neumonitis), las infecciones nosocomiales, la tromboflebitis, los abcesos estériles o infectados y la fiebre medicamentosa.

La *fiebre secundaria*, (después de un mínimo de 24 horas de estar afebriles), que ocurre en el 16% de los enfermos, está causada por infecciones nosocomiales y derrames subdurales.

Artritis. Su aparición precoz sugiere invasión directa de la articulación por el microorganismo, normalmente el *Hi*b, mientras que la artritis que se desarrolla después del 4ª día post-tratamiento se debe a un mecanismo mediado por inmunocomplejos que afecta a varias articulaciones y es visto con más frecuencia en las infecciones meningocócicas.

Abcesos cerebrales. Se producen por trombosis de los vasos cerebrales que ocasionan isquemias y necrosis, Rara vez complican el curso de una meningitis, y sobre todo ocurre en neonatos infectados por *Citrobacter* o *Proteus* (Sáez-Llorens y McCracken, 2003). Se diagnostican por TAC.

Trombosis arteriales y **necrosis tisulares**. En niños con meningitis meningocócica hemorrágica fulminante puede ocurrir gangrena de las extremidades distales (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

También pueden aparecer **trombocitosis, eosinofilia** y **anemia**. La anemia suele deberse a hemólisis y se observa principalmente en los casos debidos a *Hi*b; otras veces, se debe a depresión medular (Prober, 2004).

1.5.12. SECUELAS

Un 20% de los supervivientes presentan secuelas a largo plazo y hasta el 50% presenta alguna alteración, aunque mínima, de la conducta (Sáez-Llorens y McCracken, 2003). Las secuelas más importantes guardan relación con lesiones a nivel de SNC. Pueden ser:

Sordera. La sordera neurosensorial es la secuela más frecuente de la meningitis bacteriana. Entre un 5 y un 30% de los pacientes sufren sordera reversible o permanente por inflamación del acueducto coclear y/o del nervio auditivo. Aparece en el 30% de los pacientes con meningitis por *S. pneumoniae*, en el 10% de los casos debidos a *N. meningitidis* y entre el 5 y 20% según series de los casos de meningitis por *Hi*b (AAP, 2003; Prober, 2004).

Se han comunicado como factores de riesgo de sordera la duración de los síntomas antes del ingreso mayor de 2 días, la ausencia de petequias, glucorraquia menor de 11 mg/dL, la meningitis por *S. pneumoniae* y la presencia de ataxia (Koomen et al., 2003).

Hidrocefalia. Aparece más allá de la primera semana. Puede ser obstructiva uni o bilateral, arreabsortiva o comunicante. Tiene lugar sobre todo en los lactantes más pequeños.

Otras: **parálisis cerebral infantil**, **crisis comiciales**, **ceguera**, adquisición tardía del **lenguaje** o alteraciones del mismo, y secuelas **psíquicas** que van desde trastornos de la conducta a oligofrenia (Prober, 2004).

Las secuelas no siempre son permanentes. Feigin et al refieren, sin embargo, que aunque en su amplio estudio prospectivo el 32% de los niños tenía alteraciones en el momento del alta, solo un 11% de los mismos las presentaban 5 años después (Feigin y Pearlman, 2004).

1.5.13. TRATAMIENTO

Los objetivos fundamentales del tratamiento curativo de las meningitis bacterianas son, por una parte, disminuir al máximo la mortalidad, y por otra, evitar la aparición, o en todo caso, disminuir el número y la gravedad de las complicaciones y secuelas. La mortalidad depende sobre todo de la presencia y efectos lesivos directos de las bacterias sobre el SNC, mientras que las secuelas derivan principalmente de las reacciones inflamatorias desencadenadas por dichas bacterias especialmente a través de la lesión vascular. Por ello, el tratamiento de la meningitis bacteriana debe ir dirigido, por un lado, a esterilizar el LCR, para lo que se emplea el tratamiento antimicrobiano, y por otro la disminución de los efectos adversos de la respuesta inflamatoria para lo que se utiliza el tratamiento coadyuvante (Asensi, 2002; Hernández, 1999).

Tras los avances apreciados en los últimos años (antimicrobianos con alto poder bactericida en el LCR y empleo de dexametasona para modular la respuesta inflamatoria), las controversias actuales se centran en el tratamiento empírico y definitivo de microorganismos resistentes (*S. pneumoniae*, principalmente) y, en segundo lugar, sobre la necesidad de corticoterapia en meningitis de otras etiologías. La disminución drástica de la meningitis por *Hi*b, donde la corticoterapia ha sido más efectiva, en países con programas de vacunación activa y el potencial riesgo de que la dexametasona pueda interferir la penetración de algunos antibióticos en LCR constituyen las causas de la controversia (Hernández et al., 1998).

1.5.13.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1.5.13.1.1. SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO INICIAL

La selección del antibiótico óptimo para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana aguda se fundamenta en los siguientes aspectos:

- Etiología, que varía según la edad del niño y sus circunstancias.
- Patrones de resistencia antibacteriana, que se han modificado con los años.
- Propiedades farmacocinéticas de los antibióticos disponibles.
- Resultados de los ensayos terapéuticos.

1.5.13.1.1.1. Etiología y patrones de resistencia a los antibióticos

Después del periodo neonatal, en nuestro país los microorganismos más frecuentes responsables de la meningitis bacteriana son, por este orden, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, y , casi desaparecido en los últimos años, *Hi*b.

a) **Meningococo**. El meningococo se ha caracterizado por su excelente sensibilidad a la **penicilina** (concentración mínima inhibitoria -CMI- < 0,1 µg/mL); desde 1985 comenzaron en España a documentarse resistencias, llegando a alcanzar en 1990, un 43% de resistencias moderadas. El mecanismo de resistencia es una disminución de la afinidad por la penicilina de una de sus proteínas fijadoras (PBP2). Desde finales de 1995, la frecuencia de cepas resistentes ha descendido al 25% porque la nueva cepa emergente desde 1990 es sensible a la penicilina. La mayoría de las cepas no sobrepasan los 0,5 µg/mL de CMI y el meningococo sigue siendo sensible a la penicilina al no modificarse la afinidad de su otra diana, la PBP1. Teóricamente, si se tiene en cuenta la escasa penetración de la penicilina en el LCR, el incremento de la CMI puede conducir al fallo terapéutico, por lo que algunos autores

recomiendan la utilización de **ampicilina**, que pasa mejor al LCR, o incrementar la dosis diaria de penicilina, hasta 500.000 UI/kg. Por el contrario, es muy rara la resistencia de *N. meningitidis* por producción de betalactamasas (Hernández, 1999). También en en USA y otros países se han encontrado especies de *N. meningitidis* con resistencia parcial a la penicilina (Sáez-Llorens X, McCraken Jr G 2003).

En los pacientes con reacción anafiláctica a la penicilina está indicado el **cloranfenicol** (AAP, 2003), aunque es potencialmente tóxico para la médula ósea, tiene un metabolismo variable en niños con shock o disfunción hepática, interacciona con fenobarbital, fenitoína, rifampicina o paracetamol y requiere monitorización de las concentraciones séricas (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

Cefotaxima, **ceftriaxona** y el resto de cefalosporinas parenterales de 3ª y 4ª generación muestran una excelente actividad frente al meningococo susceptible y con resistencia total a la penicilina (CMI ≥ 2 μg/mL) y se han mostrado muy eficaces en el tratamiento de estas infecciones (Hernández et al., 1998; Hernández, 1999). Son muy seguras, no requieren monitorización sérica y apenas presentan efectos secundarios.

b) ***Hi*b**. En España, entre el 20 y el 65% son productores de betalactamasa y resistentes a **ampicilina** (≥ 4 μg/mL). También existe resistencia al **cloranfenicol,** muy frecuente (15-65%) en nuestro país, mediada, en la mayoría de casos, por una acetiltransferasa. Las cefalosporinas parenterales (**cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftizoxima y cefepima**) son los antibióticos más activos frente a *Hi*b, incluidas las cepas resistentes a ampicilina y cloranfenicol (Hernández, 1999).

c) **Neumococo**. En los últimos 15-20 años, se ha observado en España un espectacular aumento de la resistencia del neumococo a la **penicilina** que se produce por cambios en la afinidad de las PBPs. Con los criterios del National Comittee for Clinical Laboratory Standars (NCCLS), los neumococos pueden ser sensibles a la penicilina (CMI ≤ 0,06 μg/ mL), tener una resistencia intermedia (CMI 0,1-1,0 μg/ mL) o ser altamente resistentes (CMI ≥ 2 μg/ mL) (AAP, 1997).

En nuestro medio los estudios refieren que entre un 39,5 y un 56% de los neumococos que causan EIN y meningitis presentan sensibilidad disminuida a este antibiótico, y entre el 5 y el 17% de las cepas tienen alta resistencia (Casado et al., 2002; Iglesias et al., 2002; Pérez et al., 2002; Villó et al., 2004). Esta elevada tasa de resistencias a penicilina se ha estabilizado desde 1990 (Ruiz y Moraga, 2004).

Este hecho también ha ocurrido en el resto del mundo, donde entre el 20 y el 45% de las especies de neumococo son resistentes a penicilina (Sáez-Llorens y McCracken, 2003). En 1995, el Center for Disease Control and Prevention (CDC) en USA comunicó un 35% de aislamientos de *S. pneumoniae* en LCR resistentes a penicilina (Feigin y Pearlman, 2004). No obstante, gracias a la utilización de la vacuna conjugada heptavalente, que contiene los serotipos más frecuentemente resistentes a antibióticos, se ha observado un descenso en las resistencias en este país. Kaplan en su estudio, refiere que la proporción de neumococos no sensibles a penicilina aumentó progresivamente entre los años 1994 a 2000, llegando a alcanzar en 2001 el 45%; la tasa descendió en 2002 al 33% (Kaplan et al., 2004).

En Inglaterra y Gales, la proporción de aislamientos de neumococo resistentes a penicilina es menor que la documentada en otros países de Europa y EEUU (7,4% en 1997 y 3,6% en 1998) (Ispahani, 2004; Reacher, 2000).

Las circunstancias que se han relacionado con un mayor riesgo de infección por cepas resistentes incluyen la edad menor de 2 años, el uso previo de antibióticos betalactámicos (Feigin y Pearlman, 2004), la asistencia a guarderías, las infecciones recurrentes, las

localizadas refractarias al tratamiento (otitis media, sinusitis), la inmunosupresión y la infección nosocomial (Hernández, 1999).

Entre las cefalosporinas parenterales, **cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona,** y **cefepima** son las más activas frente a neumococos (CMI ≤ 0,06 µg/ mL), incluso los resistentes a penicilina, especialmente cefotaxima, ceftriaxona y cefepima. Todas ellas, con excepción de cefuroxima, penetran adecuadamente en LCR (Feigin y Pearlman, 2004). Los estudios de resistencia a cefotaxima en España varían; aunque algun autor encuentra una sensibilidad de un 100%, en la mayoría se encuentran resistencias de 12-14% (Casado et al., 2002; Pérez et al., 2002).

En otras partes del mundo también se han comunicado resistencias a cefalosporinas de 3ª generación (Klugman y Madhi, 1999). En 1998, el CDC detectó en USA que un 14% de neumococos eran resistentes a cefotaxima (Feigin y Pearlman, 2004). El estudio de Kaplan refiere para la ceftriaxona, aislamientos no sensibles de 4% en 2000, 6% en 2001 y de 3% en 2002 (Kaplan et al., 2004).

Las definiciones actuales del NCCLS de sensibilidad y resistencia *in vitro* de cefotaxima y ceftriaxona para cultivos meníngeos son: sensibles (CMI ≤ 0.5 µg/ mL), resistencia intermedia (CMI = 1 µg/ mL) y alta resistencia (CMI ≥ 2 µg/ mL) (AAP, 1997).

Los carbapenemes (**imipenem, meropenem**) son resistentes a las betalactamasas y útiles frente a la mayoría de neumococos incluídos los resistentes a penicilina y a las cefalosporinas. Los inconvenientes del imipenem son el efecto epileptógeno, más frecuente con concentraciones séricas elevadas y en caso de daño cerebral (meningitis), y su capacidad de potenciar resistencias en bacterias nosocomiales. En cambio, meropenem y no produce convulsiones ni otros efectos tóxicos graves, con resultados positivos en los niños con meningitis bacteriana (Hernández R et al., 1998; Hernández, 1999).

La resistencia del neumococo a **vancomicina** es independiente de su comportamiento frente a penicilina, y hasta la fecha, no se han descrito resistencias a estos antibióticos. Con meninges intactas, la vancomicina penetra mal en el LCR, pero con meninges inflamadas se alcanzan concentraciones bactericidas (Hernández, 1999). Es preocupante el aislamiento *in vitro* e *in vivo* de neumococos con tolerancia a vancomicina; el significado clínico de este hallazgo es incierto (Feigin y Pearlman, 2004; Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

En España, las tasas de resistencia del neumococo al **cloranfenicol** y al **cotrimoxazol** son superiores al 25%, circunstancia que impide su utilización en el tratamiento empírico de la meningitis neumocócica (Hernández et al., 1998). Por el contario, la mayoría de los neumococos son sensibles a la **rifampicina**. Este antibiótico se ha considerado de elección en la terapia combinada de la meningitis por neumococo altamente resistente a la penicilina, al mostrar una penetración suficiente en LCR y un posible efecto aditivo con vancomicina (Hernández, 1999).

En la tabla XV se recogen los resultados de las pruebas de sensibilidad *in vitro* de los tres patógenos más frecuentemente aislados en el estudio colaborativo de meningitis bacteriana en los niños valencianos (años 1994-1996); en general, estos resultados están en corcondancia con lo comentado en párrafos anteriores.

Antibiótico	*N. meningitidis*				*S. pneumoniae*				*Hi*b			
	Núm	S %	R %	I %	Núm	S %	R %	I %	Núm	S %	R %	I %
Penicilina	28	81	19	0	12	50	50	0	20	25	75	0
Ampicilina	27	81	19	0	10	50	50	0	23	26	74	0
Cefuroxima	26	100	0	0	6	100	0	0	22	100	0	0
Cefotaxima	28	100	0	0	12	100	0	0	22	100	0	0
Eritromicina	21	71	5	24	7	71	29	0	15	53	40	7
Amikacina	17	65	6	29	7	29	43	29	11	36	9	55
Cloramfenicol	22	86	5	9	5	60	0	40	14	64	14	21
Rifampicina	19	84	16	0	7	71	0	29	16	63	19	19

(a) Muestra de 111 casos consecutivos de niños con meningitis bacteriana. N. meningitidis = 35 (31,5%); Hib = 24 (21,6%); S. pneumoniae = 13 (11,7%); Salmonella = 2 (1,8%); Estreptococo ß-hemolítico B = 1 (0,9%); otros = 4 (3,6%) y etiología desconocida = 32 (29%).

Porcentaje (%) de cepas sensibles (S), resistentes (R) o intermedias (I).

Tabla XV. Sensibilidad (disco) de los aislados de meningitis bacterianas infantiles. Según Hernández et al, 1998.

1.5.13.1.1.2. Propiedades farmacocinéticas

En circunstancias normales, la mayoría de los antimicrobianos atraviesan mal la BHE por lo que alcanzan bajas concentraciones en el LCR. En la tabla XVI se representan las características de estos antimicrobianos.

Durante la meningitis, la inflamación aumenta su permeabilidad permitiendo que algunos antibióticos alcancen concentraciones elevadas en LCR. Existe evidencia experimental de que las meningitis sólo son erradicadas si la concentración del antibiótico en LCR excede al menos en 10 veces la concentración mínima bactericida (CMB) (Hernández, 1999; Sáez-Llorens, 2002).

Fármaco	V (L/kg)	Unión a proteínas	Penetrac. en LCR (1)	Metabolismo	Excreción	T ½ (h)	Grupo de edad
Penicilinas							
Penicilina G	0,5-0,7	45-68%	6%	Hígado 16-30%	Orina 60-90%	0,9-1,2	>14 años
Ampicilina	0,2-0,3	12-25%	35%	Hígado 10%	Orina 20-90%	0,9-1,2	Lactantes/niños
Cefalosporinas							
Cefotaxima	0,1-0,5	13-50%	6-27%	Hígado 30-50%	Orina 60-85%	1,2	Lactantes/niños
Ceftazidima	0,2-0,3	5-24%	20-40%	No metabolizada	Orina 80-90%	1,0-2,0	Lactantes/niños
Ceftriaxona	0,3-0,5	58-96%	6-34%			4,0-7,7	Lactantes/niños
Cefepima	0,2-0,3	16%	20-40%	No metabolizada	Orina 33-67%	1,9-2,2	Adultos
Carbapenemas							
Imipenem/ Cilastatina	0,1-0,2	Im = 25% Cil = 40%	1-10%	Riñón 12%	Orina 50-80%	0,2-0,8	Adultos
Meropenem	0,2-0,3	Mínima	16% (2)	No metabolizado	Orina 70%	1,4-1,0	Lactantes/niños
Monobactámicos							
Aztreonam	0,2-0,3	56%	8-52%	Sistémico 20%	Orina 70-80%	1,7	Lactantes/niños
Otros							
Vancomicina	0,5-0,9	52-62%	7-30%	No metabolizada	Orina 80-90%	2,0-3,0	Lactantes/niños
Rifampicina	1,0-1,6	60-90%	10-25%	Hígado 60-80%	Orina 15-20%	1,0-6,0	Adultos
Cloranfenicol	0,2-2,0	48-60%	30-85%	Hígado	Bilis 60-70% Orina 10-80%	1,5-4,1	Adultos

(1) Porcentaje de la concentración plasmática con meninges inflamadas. (2) Bajo tratamiento con dexametasona.

Tabla XVI. Características farmacocinéticas de los antibióticos empleados en el tratamiento de la meningitis bacteriana del niño. Según Hernández, 1999.

1.5.13.1.1.3. Resultados de los ensayos clínicos

En los últimos años, los ensayos clínicos han incidido especialmente en el tratamiento de las meningitis por neumococos resistentes a penicilina y cefalosporinas de 3ª generación.

Odio et al comparan seguridad y eficacia de **meropenem** frente a **cefotaxima** en un ensayo con 190 niños con meningitis bacteriana, refiriendo que no hubo diferencias significativas en la evolución en ambos grupos (Odio et al., 1999). Pero en este estudio se incluyeron pocos casos de neumococos con resistencias altas a cefotaxima (CIM ≥ 2). Por lo

tanto, no se pueden sacar conclusiones respecto a la eficacia del meropenem en las meningitis por neumococos resistentes (Feigin y Pearlman, 2004).

También se está experimentando actualmente tanto a nivel preclínico como clínico con nuevos antibióticos como **fluorquinolonas** (gatifloxacino, moxifloxacino y garenoxacino). Sáez-Llorens et al refieren que **trovafloxacino** ha demostrado tener una eficacia similar a ceftriaxona con o sin vancomicina en niños con meningitis, incluyendo aquéllos infectados por neumococos resistentes a beta-lactámicos (Sáez-Llorens et al., 2002; Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

En dos ensayos clínicos se encontró a la **cefepima** equivalente tanto a cefotaxima como a ceftriaxona. Sin embargo, en estos estudios (Sáez-Llorens y O´Ryan, 2001) no estaban incluidas cepas resistentes a penicilina o cefotaxima. Además, *in vitro* la cefepima no supera a cefotaxima y ceftriaxona en el tratamiento de la meningitis bacteriana para el neumococo resistente a penicilina, y tampoco existen datos que avalen la eficacia de este antibiótico frente a los neumococos resistentes a cefotaxima. Por tanto, el papel de la cefepima en el tratamiento de las meningitis bacterianas queda por aclarar ((Feigin y Pearlman, 2004).

Hay estudios que comparan el uso de **rifampicina** con ceftriaxona en meningitis neumocócica experimental apoyan la utilización de rifampicina porque reduce la liberación de mediadores proinflamatorios, desciende el daño cerebral secundario y disminuye la tasa de mortalidad (Bottcher et al., 2000; Nau et al., 1999).

Dejando aparte las resistencias del neumococo, se está investigando **aztreonam** en las infecciones por G-; los estudios sugieren un potencial papel en el tratamiento en alérgicos a penicilina infectados por *Hi*b o *Pseudomonas* (Feigin y Pearlman, 2004).

Otros estudios no han encontrado complicaciones con la administración de **ceftriaxona** i.m. en dosis única diaria a pacientes ambulatorios que previamente cumplían varios criterios de buena evolución (Bradley et al., 1988; Powell y Mawhorter, 1987).

1.5.13.1.2. ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA INICIAL

El tratamiento antibiótico debe iniciarse por vía i.v. lo más precozmente posible. Si la PL está contraindicada nunca debe retrasarse la administración del antibiótico por este motivo. Cuando el LCR es turbio o francamente purulento, la antibioterapia se instaura de manera empírica, antes incluso de conocer el resultado del análisis citoquímico del LCR, la tinción de Gram y los Ags bacterianos (Hernández, 1999, Hernández et al., 1998).

Los antibióticos históricamente utilizados han incluido el uso de ampicilina más un aminoglucósido para la meningitis neonatal, ampicilina más cloranfenicol para la infección en lactantes y penicilina para la enfermedad en niños mayores y adolescentes (Sáez-Llorens X 2002). En los últimos 10-15 años, en base a la práctica desaparición de las meningitis por *Hi*b, y al aumento de resistencias del neumococo, la antibioterapia empírica de la meningitis bacteriana en nuestro país ha cambiado:

- En <u>lactantes de 1 a 3 meses</u>, **ampicilina** y **ceftriaxona** o **cefotaxima** constituyen un adecuado tratamiento antibiótico empírico inicial, ya que en algunos pacientes *Listeria* o enterococos (los cuales son resistentes a cefalosporinas) pueden ser los responsables (Hernández, 1999; Sáez-Llorens y McCracken, 2003). Hay autores que limitan la administración de ampicilina a la meningitis neonatal, es decir, niños por debajo de 1 mes (AAP, 1997; AAP, 2003; Feigin y Pearlman, 2004).

- En <u>mayores de 3 meses</u> está indicada la monoterapia con una cefalosporina de 3ª generación, principalmente **cefotaxima** o **ceftriaxona** (Hernández, 1999; Sáez-Llorens, 2002).

Hasta el año 2000, esta ha sido la recomendación empírica. Pero a partir de este año, ante la evidencia del aumento de resistencias frente a neumococo, en <u>ambos grupos</u> se añade

vancomicina cuando se sospecha presencia de dicho microorganismo (Hernández, 1999; Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

De hecho, ante el aumento de resistencias del neumococo a cefotaxima en USA, el Comité de Enfermedades Infecciosas de la AAP y muchos expertos actualmente recomiendan como tratamiento empírico de las meningitis bacterianas (MB) en mayores de 1 mes la combinación de **cefotaxima** o **ceftriaxona** más **vancomicina** (AAP, 2003; Feigin y Pearlman, 2004; Prober, 2004). Este tratamiento no se debe modificar por la administración de dosis de vacuna conjugada frente al neumococo que el niño pueda haber recibido (Kaplan, 2002). Algunos expertos recomiendan que no se use vancomicina si las evidencias indican que la causa es un microorganismo diferente a neumococo.

En niños vacunados frente a *Hi*b o en escolares (> 5 años) y adolescentes, la **penicilina G** o la **ampicilina** pueden ser tratamientos alternativos a la cefalosporina de 3ª generación cuando existen manifestaciones clínicas sugestivas de infección meningocócica o se demuestran diplococos gramnegativos en LCR (Hernández et al., 1998; Hernández, 1999).

En niños con alergia a la penicilina, aunque el **cloranfenicol** ha sido la recomendación tradicional, los patrones de resistencia actuales, junto a otros aspectos, aconsejan la asociación de **vancomicina** + **aztreonam** como la opción más segura. Aztreonam es un antibiótico monobactámico muy activo frente a bacterias gramnegativas, incluyendo *N. meningitidis* e *Hi*b productor de betalactamasas que no muestra alergia cruzada con los monobactámicos (Hernández, 1999). Otros autores recomiendan **vancomicina** y **cloranfenicol** (El Bashir et al., 2003).

En USA, en alérgicos a betalactámicos Nelson aconseja tratamiento empírico con **cloranfenicol** (Prober, 2004) y si se sospecha neumococo se debe usar **vancomicina** + **rifampicina** (AAP, 2003; Feigin y Pearlman, 2004).

En inmunodeprimidos o con historia reciente de traumatismo craneoencefálico u operación de neurocirugía, y aquéllos niños portadores de derivaciones de LCR, deben administrarse antibióticos de amplio espectro para grampositivos y gramnegativos, como **vancomicina** y **ceftazidima** (El Bashir et al., 2003). Este último es un tratamiento adecuado para las meningitis por *P. aeruginosa* (Feigin y Pearlman, 2004).

1.5.13.1.3. ANTIBIOTERAPIA ESPECÍFICA SEGÚN MICROORGANISMO

Los resultados microbiológicos pueden modificar la antibioterapia empírica inicial:

- Si se aísla *N. meningitidis*, puede cambiarse el tratamiento por **penicilina G** o **ampicilina** (Hernández, 1999); en los casos de *N. meningitidis* con resistencia parcial a penicilina, aunque aun no se han encontrado fallos clínicos en el tratamiento con penicilina en estos pacientes, se aconseja monoterapia con cefotaxima (Sáez-Llorens y McCracken, 2003).

- En caso de *Hi*b deberá continuarse con la **cefalosporina de 3ª generación** (Hernández, 1999).

- El tratamiento de los casos producidos por neumococo con sensibilidad disminuida o resistencia elevada es más problemático. Las recomendaciones de la AAP son las siguientes:

Resultados de las evidencias de sensibilidad	Tratamiento antibiótico
Sensible a penicilina	Interrumpir vancomicina e iniciar penicilina o continuar cefotaxima o ceftriaxona sola
No sensible a penicilina (sensibilidad intermedia o resistente) y sensible a cefotaxima y ceftriaxona	Interrumpir vancomicina y continuar cefotaxima o ceftriaxona
No sensible a penicilina (sensibilidad intermedia o resistente) y no sensible a cefotaxima y ceftriaxona (sensibilidad intermedia o resistente) y sensible a rifampicina	Continuar vancomicina y cefotaxima o ceftriaxona. Puede agregarse rifampicina a la cefotaxima (*)

Tabla XVII. Tratamiento antimicrobiano para lactantes y niños con meningitis causada por S. pneumoniae basado en los resultados de las evidencias de sensibilidad. Según AAP, 2003.

(*) Se debe considerar la adición de **rifampicina** a la **vancomicina** después de 24-48 horas de tratamiento si el microorganismo es sensible a la rifampicina y

a) Después de 24-48 horas a pesar del tratamiento con vancomicina y cefotaxima o ceftriaxona, el estado clínico se ha agravado ,
b) El cultivo subsiguiente de LCR indica fallo en erradicar o disminuir sustancialmente el número de microorganismos, o
c) El microorganismo tiene una CIM inusualmente alta para la **cefotaxima** y **ceftriaxona** (≤ 4 µg/mL) (AAP, 2003; Kaplan, 2002).

En los casos encontrados de neumococos con tolerancia a vancomicina, fueron tratados con éxito con cefotaxima a 300 mg/kg/día + vancomicina a 60 mg/kg/día + rifampicina a 20 mg/kg/dia (Feigin y Pearlman, 2004).

Otros posibles agentes antimicrobianos para el tratamiento de meningitis neumocócica incluyen **meropenem** (AAP, 2003).

La dosificación se muestra en la siguiente tabla:

Antibiótico	*Dosis diaria (mg/kg)*	*Fracciones*	*Dosis máxima diaria*
Penicilina G	250.000-400.000 UI/kg	6	20-24 millones UI
Ampicilina	200-400	4	12 g
Cefotaxima	200[1]	4	12 g
Ceftriaxona	100	1-2	2-4 g
Cefepima	100-200	4	8-12 g
Imipenem/cilastatina[2]	100-120	4-6	4-8 g
Meropenem	120	3	3-6 g
Aztreonam	120	4	8 g
Cloranfenicol	75-100	4	2-4 g
Rifampicina	20	2	1,6 g
Vancomicina	60	4	2 g

Tabla XVIII. Dosis (i.v.) recomendadas en niños con meningitis bacteriana y funcion renal normal. Según Hernández, 1999.

[1] Debido a las ya comentadas resistencias frente al neumococo, en la actualidad la AAP recomienda aumentar la dosificación para cefotaxima en el neumococo de 225-300 mg/kg/día, y no recomienda la administración de imipenem/cilastatina[2] en pacientes con meningitis por sus propiedades epileptógenas (AAP, 2003).

1.5.13.1.4. PAUTA DE TRATAMIENTO

1.5.13.1.4.1. Punción lumbar de control

El LCR debe ser estéril a las 24-48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico (Prober, 2004). Por tanto, debe efectuarse PL de control para análisis citoquímico y bacteriológico del LCR a las 24-48 h de iniciar el tratamiento en las siguientes circunstancias:

a) Todo niño que no mejore, independientemente del resultado de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos.
b) En todos los casos de meningitis por neumococo resistente a penicilina y/o cefalosporinas tratados con vancomicina o cualquier otra asociación (Feigin y Pearlman, 2004; Hernández et al., 1998; Hernández, 1999; Prober, 2004).

En caso de que al final de tratamiento se repita la PL, se considera normal cierta elevación de las proteínas o cierto descenso de la concentración de glucosa en LCR respecto a sangre. Lo que no se considera normal y obliga a repetir el tratamiento es la presencia de microorganismos en el Gram o en el cultivo, así como que más del 30% de las células sean PMN o si la glucorraquia es menor de 20 mg/dL o la glucorraquia/glucemia menor de 20% (Feigin y Pearlman, 2004).

1.5.13.1.4.2. Duración del tratamiento

Respecto a la duración del tratamiento antibiótico las opiniones son variables. Los regímenes más recomendados son 7 días para la meningitis meningocócica, de 7 a 10 días en el caso de *Hi*b y de 10 a 14 días para la infección por *S. pneumoniae* (El Bashir, 2003; Feigin y Pearlman, 2004; Hernández, 1999; Prober, 2004; Sáez-Llorens, 2002). Sin embargo, existe evidencia de que la meningitis meningocócica puede tratarse con una sola dosis de cloranfenicol o de una penicilina de acción prolongada o con una pauta menor de 7 días (Sáez-Llorens y McCracken, 2003) y que una pauta de 7 días de una cefalosporina de 3ª generación es suficiente en las meningitis por *Hi*b o por neumococos sensibles. La experiencia tradicional ha recomendado que la antibioterapia debe completarse en el hospital para asegurar su administración y vigilar la aparición de complicaciones; sin embargo, la ceftriaxona intramuscular cada 24 horas permite plantear en pacientes seleccionados la terapia secuencial (i.v. e i.m.), de forma que puedan finalizar el tratamiento en su domicilio (Hernández et al., 1998).

Algunos trabajos estudian la duración del tratamiento de las meningitis bacterianas. Un estudio refiere que en niños con rápida recuperación inicial, la duración del tratamiento con ceftriaxona de 4 frente a 7 días, puede ser una alternativa segura y beneficiosa en países con recursos limitados (Roine et al., 2000).

Feigin et al recomiendan no suspender el tratamiento antibiótico al menos hasta que el paciente esté afebril 5 días, pero siempre cumpliendo las pautas citadas arriba (Feigin y Pearlman, 2004).

Los niños que reciben antibióticos i.v. u orales antes de la PL, y que no tienen un patógeno identificable pero presentan evidencia de infección bacteriana aguda basándose en su perfil del LCR, deben seguir recibiendo tratamiento con cefotaxima o ceftriaxona durante 7-10 días (Hernández, 1999; Prober, 2004).

1.5.13.2. TRATAMIENTO COADYUVANTE

1.5.13.2.1. USO DE DEXAMETASONA

Aunque el uso de corticosteroides en la meningitis bacteriana ha sido investigado desde 1950, sus efectos beneficiosos no se evidenciaron hasta 1988, cuando el uso de dexametasona se asoció, dados sus efectos antiinflamatorios, con protección frente a la pérdida de audición en los niños con meningitis por *Hi*b. Desde entonces, se han realizado diversos ensayos clínicos con el objetivo de confirmar este efecto favorable de los corticoides (McIntyre et al., 1997).

Estudios con animales sugirieron la eficacia de la dexametasona en disminuir el contenido de agua cerebral, la presión del LCR, la pleocitosis, la concentración de lactato, la actividad del TNF y de otros indicadores de inflamación meníngea (Feigin, 2004).

McIntyre et al., realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados publicados entre 1988 y 1996 acerca de la utilización de dexametasona en el tratamiento de las meningitis. Las conclusiones evidenciaron el beneficio de la terapia con dexametasona en la meningitis por *Hi*b en cuanto a la reducción de hipoacusia grave (3,1% frente a 11,6%, $p<0.05$). El momento de la administración del corticoide no fue determinante en cuanto a la respuesta. En contraste, este momento sí parecía importante en la meningitis por neumococo, sugiriendo beneficio sólo en aquellos estudios en los que la dexametasona se había dado previamente o a la vez que los antibióticos. En la meningitis meningocócica la dexametasona probablemente no es necesaria dada la baja incidencia de hipoacusia en estos pacientes. No se vió evidencia de que la dexametasona disminuyera la incidencia de otro tipo de secuela neurológica en ningún grupo etiológico. Globalmente, se observó una tendencia a su disminución (6,4% *vs* 10,4%) pero sin diferencia estadística. No se observaron diferencias entre la administración del corticoide durante 2 o 4 días (McIntyre et al., 1997).

En los últimos 50 años se han publicado muchos estudios acerca del empleo de corticoides en la meningitis bacteriana. Difieren en el diseño del estudio, tipos de antibióticos utilizados, momento de administración y dosis de dexametasona u otros esteroides, etc. Estos factores hacen que los metaanálisis sean difíciles, como se reconoce en las revisiones basadas en metaanálisis (Feigin, 2004; Van de Beek et al., 2003). No obstante, en lo que todos coinciden es en la reducción de la hipoacusia grave causada por *Hi*b (Van de Beek et al., 2003). En cuanto a *S. pneumoniae*, hay estudios que no encuentran diferencias significativas en la utilización o no de dexametasona (Arditi et al., 1998), y otros, en los últimos años mayoritariamente, que refieren reducción de la mortalidad y la morbilidad grave si se emplea precozmente (Chaudhuri, 2004; McIntyre et al., 2005). La mayoría de estudios no encuentran beneficios en el empleo de dexametasona en las meningitis meningocócicas (Van Deuren et al., 2000); incluso algunos autores recomiendan su retirada en caso de que se haya iniciado y se identifique meningococo en el cultivo (Brabante et al., 2004).

El motivo por el cual se observan diferencias en los resultados del tratamiento con dexametasona en los diferentes tipos de meningitis, a pesar de que sus mecanismos fisiopatológicos son similares puede deberse a que el meningococo desencadena con una mayor rapidez que los otros microorganismos, las reacciones que causan lesiones en el SNC. Por tanto, incluso con un tratamiento precoz, no da suficiente tiempo para que la dexametasona pueda actuar reduciendo la liberación de citoquinas y sus consecuencias. Esta debe ser la misma razón por la cual se observa un menor efecto de los corticoides en los ensayos clínicos (por los tres microorganismos), que en los experimentos con animales, pues en este último caso es mayor el control en la aparición de la infección y en la administración de dexametasona (Brabante et al., 2004).

Además, el uso de corticoides se puede acompañar de algunos efectos indeseables, entre ellos una mayor incidencia de fiebre secundaria y más raramente, de hemorragias digestivas, pero existen otros inconvenientes que deben ser tenidos en cuenta. El de mayor trascendencia es la posibilidad de reducir la penetración del antibiótico en el LCR. Este aspecto puede no ser de importancia con microorganismos muy sensibles al antibiótico y cuando su penetración se afecte poco por la corticoterapia, como es el caso de las meningitis

por *Hi*b tratadas con cefalosporinas de 3ª generación. Sin embargo, el efecto puede ser crítico en la meningitis por neumococo resistente cuando se utiliza vancomicina. En la meningitis experimental se ha demostrado que el paso de vancomicina al LCR se reduce en presencia de dexametasona, retrasándose su esterilización. Pero esto no se ha demostrado en niños con meningitis bacteriana. Esta acción de los corticoides tampoco se ha demostrado con las cefalosporinas de 3ª generación ni con rifampicina (Hernández, 1999). Otros estudios recientes refieren que las concentraciones tanto de vancomicina, ceftriaxona y rifampicina, administradas a las dosis recomendadas habitualmente para la meningitis bacteriana cuando se administra también dexametasona, son adecuadas para el tratamiento de las meningitis causadas por neumococo resistente a penicilina y cefalosporinas de 3ª generación (Feigin, 2004).

Ante esto, el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría establece que la dexametasona se recomienda en niños mayores de 6 semanas para el tratamiento de lactantes y niños con meningitis por *Hi*b y debería ser considerada en las meningitis por neumococo (AAP, 2003). La dexametasona no debe emplearse en casos de meningitis aséptica o *parcialmente tratada* ni en niños con meningitis bacteriana menores de 6 semanas (Feigin, 2004). Tampoco en casos con malformaciones congénitas o adquiridas del SNC, con o sin implantes protésicos (Hernández, 1999).

La pauta recomendada ha sido de 0,15 mg/kg/dosis, i.v., cada 6 horas, no más de 4 días (Feigin, 2004). Un estudio no ha encontrado diferencias si se administra 2 días en lugar de 4, usando 0,4 mg/kg/dosis cada 12 horas (Feigin y Pearlman, 2004). Debe administrarse lo antes posible, preferiblemente en el momento de la primera dosis de antibiótico o poco después. Si se inicia más de 12 horas después del comienzo del tratamiento específico, es poco probable que resulte eficaz.

El efecto de la administración de dexametasona para reducir el riesgo de sordera parece ser mayor en las formas menos graves de la enfermedad, por tanto, si se utiliza, hay que tratar a todos los pacientes, no sólo a aquellos con enfermedad grave.

No se conoce la utilidad de otros corticoides en el tratamiento de la meningitis bacteriana, con excepción de otras circunstancias en las que estuviera indicado (por ejemplo, shock).

Se debe tener especial cuidado en los casos de neumococos resistentes. La dexametasona puede conducir a un inicial descenso de la fiebre que puede ser interpretado como mejoría clínica temprana en casos en los que no se ha conseguido la esterilización del LCR (Bradley 1994; Feigin, 2004).

La aplicación práctica de estas conclusiones entraña dificultades, sobre todo, si como sucede en España, *N. meningitidis* es el patógeno más frecuentemente aislado. Dado que tras la obtención de un LCR turbio o purulento debe iniciarse de inmediato la antibioterapia empírica, y si se emplea la dexametasona deberá administrarse antes de conocer el resultado de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido, muchos niños recibirán innecesariamente el corticoide. En estas circunstancias probablemente no debe utilizarse la dexametasona. Sin embargo, puesto que los efectos secundarios son escasos no está contraindicada su utilización inicial (Hernández, 1999).

1.5.13.2.2. PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMIENTO COADYUVANTE

Algunas terapias se dirigen a disminuir la respuesta inflamatoria y a mantener intacta la microcirculación cerebral. Cabe destacar los *antiinflamatorios no esteroideos*, que reducen el edema cerebral, la pleocitosis de PMN en el LCR y la hiperalbuminorraquia, siendo el oxindanac más efectivo que la indometacina y el diclofenaco; la *pentoxifilina*, un inhibidor de la fosfodiesterasa, que disminuye la adhesión y la activación de los leucocitos y la producción de TNF; los *bloqueadores de la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular* (Ac monoclonales anti-CD18, péptidos imitadores de selectinas), los *Ac monoclonales antiendotoxina* y otros fármacos como *inhibidores de citocinas* pueden tener utilidad en un futuro (Hernández, 1999; Martín-Ancel et al., 1997).

1.5.13.2.3. RESTRICCIÓN HÍDRICA

Excepto si existen signos de shock, la recomendación tradicional había sido la administración oral o i.v. de un volumen equivalente a 2/3-3/4 partes de las necesidades de mantenimiento diarias. Esta restricción iba dirigida a la terapéutica de protección cerebral y a evitar el desarrollo de un SSIADH clínicamente manifiesto.

Las observaciones en los últimos años han cuestionado este planteamiento. En primer lugar, se ha comprobado que en niños con meningitis bacteriana la secreción de ADH es adecuada al grado de hipovolemia y que las elevadas concentraciones plasmáticas de la hormona se normalizan con más rapidez cuando se reciben líquidos más libremente que tras la restricción hídrica. En segundo lugar, un estudio prospectivo demostró que la reducción de más de 10 mL/kg de agua extracelular en las primeras 48 horas, se acompañaba de una menor proporción de supervivientes intactos. Estos resultados alertan contra la recomendación de la restricción hídrica sistemática. Es posible que el aumento de ADH, más que inadecuado, sea una respuesta adecuada del organismo para mantener un flujo sanguíneo cerebral suficiente, que se ha demostrado disminuido en 1/3 de los niños con meningitis bacteriana. La hipovolemia producida por una restricción hídrica excesiva puede comprometer la perfusión cerebral, sobre todo si como ocurre en las primeras horas tras la infección meníngea, existe una PIC elevada.

En resumen, parece juicioso no recomendar la restricción hídrica sistemática en niños con meningitis bacteriana. La terapéutica con fluidos debe individualizarse atendiendo a las pérdidas previas, el estado hemodinámico, la persistencia de la fiebre, la presencia de hiponatremia y la intensidad de la hipertensión intracraneal y el edema cerebral. El objetivo del tratamiento debe ser el mantenimiento de un volumen vascular eficiente que garantice una presión de perfusión y un flujo sanguíneo cerebral normales (Hernández, 1999).

1.5.13.2.4. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Hipertensión intracraneal. Prácticamente todos los pacientes con meningitis bacteriana grave tienen HTIC; la PIC elevada aumenta la mortalidad entre estos enfermos (Grande et al., 2002; Lindvall et al., 2004).

La finalidad última de todas las modalidades terapéuticas empleadas en el manejo de la HTIC es la prevención y tratamiento del desarrollo del edema y/o herniaciones y/o isquemia cerebral (Martinón y Martinón-Sánchez, 2003).

En el niño con aumento de la PIC se deben realizar, además de las medidas generales de sostén y soporte vital que se aplican a cualquier paciente crítico, el tratamiento de la causa que origina la HTIC, y el tratamiento antihipertensivo que consiste en:

a) Medidas posturales. Elevación de la cabeza 15-30º sobre la horizontal.
b) Analgesia y sedación individualizada con midazolam y fentanilo en lactantes y niños pequeños y propofol en mayores.
c) Mantener euvolemia y osmolaridad plasmática en 310-320 mOsm/L.
d) Optimización de la PPC, mediante el control de la presión arterial, empleando, si son necesarios, inotrópicos y/o alfa-adrenérgicos.
e) Control de la temperatura corporal, tanto con medidas físicas como farmacológicas (paracetamol, propacetamol, ibuprofeno, dipirona magnésica...).
f) Hiperventilación. Constituye uno de los métodos más rápidos y efectivos en la disminución de la PIC. Pero su efecto es transitorio y puede existir rebote, por lo que se debe intentar mantener al paciente normoventilado ($PaCO_2$ entre 35 y 40 mmHg) utilizando la hiperventilación como una medida aguda en el manejo de la PIC. El doppler transcraneal y la diferencia arterio-yugular de oxígeno permiten obtener el máximo beneficio de esta terapia.
g) Terapia osmótica. El manitol es un diurético osmótico que actúa derivando el líquido desde las células gliales y del compartimiento celular hasta el espacio extravascular y LCR, y de aquí al plasma; su efectividad es mayor cuando se administra en bolo, a dosis de 0.25 gr/kg (El Bashir et al., 2003). Mecanismo similar tiene la administración de suero salino hipertónico. Actualmente están en desuso la urea y el glicerol.
h) Diuréticos. La furosemida además de su acción diurética, tiene un papel en la inhibición en la formación de LCR; se administra a 1 mgr/kg cada 4-6 horas, y su combinación con el manitol tiene una acción sinérgica.
i) Barbitúricos. El pentobarbital y el tiopental se utilizan en aquellos casos de HTIC refractaria, que no responden a las medidas habituales.
   Agentes anestésicos como etomidato y propofol pueden suponer una alternativa a los barbitúricos en el manejo de la HTIC refractaria.
j) Tratamiento quirúrgico. El drenaje del LCR con derivaciones externas origina una rápida reducción de la PIC.
k) Otras opciones terapéuticas futuras son: microdiálisis cerebral; uso de antioxidantes para prevención del daño neuronal secundario (pegorgotein, tirilazad), bloqueantes de los canales de calcio (nimodipino) o inhibidores de la ciclooxigenasa; trometamina para el tamponamiento del LCR; agentes anestésicos como el etomidato o el propofol, que proporcionan un posible papel alternativo a los barbitúricos en la supresión metabólica cerebral de constituyen interesantes alternativas en el manejo terapéutico de la HTIC (Martinón y Martinón-Sánchez, 2003).

En la evaluación de un paciente con meningitis bacteriana puede coexistir el hallazgo de una HTIC y de un shock. En este caso la prioridad del manejo es corregir el shock antes de tomar medidas para el tratamiento y control de la HTIC, ya que se requiere una presión arterial adecuada para perfundir el cerebro, especialmente si la PIC está aumentada (Cordero y Dalmazzo, 2003).

Fiebre prolongada o secundaria. Ante la fiebre prolongada se debe repetir la PL. Si el niño está irritable y un nuevo examen del LCR pone de manifiesto una concentración de proteínas de mayor de 100 mg/dl o un número sustancial de células PMN, es posible que persista la infección del SNC y se deben emprender nuevos esfuerzos para erradicar la misma. Si el niño aparece en buen estado a pesar de continuar la fiebre y los valores del LCR se

acercan a los valores normales, por lo general se puede suspender el tratamiento antimicrobiano en el momento en que se suele llevar a cabo, con la suposición de que el enfermo padezca una infección viral adquirida en el hospital o una fiebre medicamentosa.

Derrame subdural. Las indicaciones para puncionar un derrame subdural son la sospecha clínica de empiema (fiebre prolongada, irritabilidad, rigidez de nuca y pleocitosis en LCR), un rápido aumento del perímetro craneal en un niño sin hidrocefalia, hallazgos neurológicos focales y la evidencia de una PIC aumentada (Prober, 2004; Sáez-Llorens y McCraken, 2003). La fiebre sin otros síntomas no es indicación para practicar la aspiración (Prober 2004).

Shock. El objetivo del apoyo circulatorio en el shock es mantener la perfusión tisular y la oxigenación, mediante el aporte de volumen para recuperar el compartimiento intravascular. Una resucitación inicial agresiva de volumen se asocia con una mayor supervivencia. Si los intentos de acceso venoso periférico a los 2 minutos fracasan, debe intentarse la vía intraósea lo más rápidamente posible. El acceso venoso central, aunque óptimo, requiere personal experto y no está exento de complicaciones graves, como es en caso de coagulopatia. La vía preferible es la femoral, pues la cateterización de la yugular interna puede reducir el retorno venoso desde el cerebro y aumentar la PIC (Cordero y Dalmazzo, 2003). Son cada vez de mayor utilidad los accesos venosos centrales de inserción periférica, llamados PICC (peripheric insertion central catheter) (Muñoz y Roselló, 2005).

Para disminuir el consumo de oxígeno, se debe: mantener en reposo completo al paciente, analgesia y sedación, ambiente térmico neutro, ventilación mecánica controlada y adecuada nutrición. La optimización de los aportes de oxígeno se consigue corregiendo la anemia y manteniendo una saturación de O_2 normal. Para mejorar el gasto cardiaco (GC), el objetivo es garantizar una adecuada volemia efectiva. Para ello debe asegurarse una adecuada precarga. En situación de inestabilidad hemodinámica, si la precarga es baja debe administrarse volumen. La siguiente opción terapéutica para mejorar el GC es actuar sobre la contractilidad cardiaca mediante el uso de inotrópicos: catecolaminas (dopamina y adrenalina a dosis bajas). En ocasiones, debe recurrirse al uso de vasoconstrictores para mejorar la perfusión tisular (como la dopamina a dosis altas y la noradrenalina) (Muñoz y Ruza, 2003).

El tratamiento del shock séptico se realiza sobre cuatro pilares básicos:

a) Terapia antimicrobiana y eliminación del foco séptico. Comentado en el apartado de terapéutica antibiótica.
b) Expansión del volumen circulante con fluidos. La reanimación cardiocirculatoria inicial puede realizarse con cristaloides (suero salino al 0,9% y Ringer lactato) o coloides (albúmina al 5%, hidroxietilalmidón al 6% coloide sintético, gelatinas y dextranos). La dosis es de 20 ml/kg en pocos minutos, dosis que se repite cuando los signos de shock no mejoran. Si coexiste coagulopatía puede ser necesaria la administración de factores de la coagulación (plasma fresco congelado), pues su descenso, por consumo, conduce a hemorragias. Mantenimiento de los electrolitos, sobre todo el Ca iónico.
c) Administración de drogas vasoactivas. Se administran cuando los fluidos no consiguen mantener la tensión arterial (TA) y la perfusión capilar. Se utilizan drogas presoras como la dopamina, adrenalina y noradrenalina. Tras la normalización de las resistencias vasculares sistémicas (normalmente a las 24-48 horas) se usan también inotrópicos con efecto vasodilatador como la dobutamina y los inhibidores de la fosfodiesterasa.

d) Medidas de soporte respiratorio, como administración de oxigeno, intubación traqueal y ventilación mecánica, cuando el shock está establecido o el estado de consciencia muy disminuido.
e) Otras terapéuticas. Aunque en los últimos años la utilización de corticoides ha sido controvertida, parece que recientemente se ha demostrado el efecto beneficioso de la hidrocortisona a dosis suprafisiológicas en el shock séptico refractario; la proteína C mejora la gravedad de la coagulopatía, la isquemia periférica y las manifestaciones de fracaso multiorgánico y de SDRA; y la hemofiltración veno-venosa continua de alto flujo se ha utilizado para depurar citoquinas circulantes proinflamatorias, especialmente IL-1 y TNF-α (Casado y García, 2003).

SSIADH. Como el mecanismo de la secreción de ADH en las meningitis todavía es desconocido, no está claro si el aumento de secreción de ADH es apropiado o no. Esto ha resultado en un dilema clínico acerca de si los fluidos deben ser restringidos o no. Algunos estudios en los que se aplica restricción de líquidos y se compara con grupos no-restringidos no están demostrando peor evolución en el grupo no restringido; sin embargo, la presencia de signos de deshidratación al ingreso fueron un factor de riesgo de mala evolución en el grupo con restricción de fluidos. La hiponatremia se ha relacionado con aumento del riesgo de convulsiones y anomalías neurológicas. Aunque la hiponatremia puede ocurrir como resultado de una excesiva administración de fluidos o SSIADH, también puede ocurrir en niños con deshidratación. Por ello es muy importante que el grado de hidratación sea evaluado cuidadosamente para realizar un correcto manejo en el balance de fluidos y electrolitos (El Bashir, 2003).

Feigin et al., recomiendan restricción de fluidos en pacientes con hiponatremia que no estén deshidratados y normalización de su administración tan pronto hayan desaparecido los efectos del exceso de secreción de ADH (normalmente en menos de 1 dia) (Feigin y Pearlman, 2004).

Si la decisión es no restringir los aportes, se debe tener especial cuidado para evitar la sobre-hidratación, como puede ocurrir inadvertidamente en los casos de fluidos administradados i.v. a necesidades de mantenimiento y se permiten otros aportes orales (por ejemplo, lactancia materna) (El Bashir, 2003).

Abcesos cerebrales. En ocasiones pueden ser necesarios el drenaje o la excisión dependiendo del estado del enfermo, de la localización del abceso y de la respuesta al tratamiento (Klein et al., 1986).

Convulsiones. El tratamiento de las crisis convulsivas incluye diazepam IV (0,1-0,2 mg/kg/dosis), seguido de administración de fenitoína (dosis de carga 15-20 mg/kg; dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/24 horas), preferiblemente al fenobarbital (Prober, 2004).

CID. Se administran transfusiones de plaquetas (0,2 a 0,4 U/kg) y plasma fresco congelado (15 mL/kg). La heparina, utilizada en el pasado, no ha demostrado su utilidad, y la antitrombina III, aunque corrige las alteraciones de algunos parámetros de la coagulación, tampoco ha demostrado mejorar ni la morbilidad ni la mortalidad en estos procesos (Casado y García, 2003).

Apoyo respiratorio. Además de la administración de oxigeno con mascarilla en niños con meningitis bacteriana aguda, son criterios de intubación la existencia de un Glasgow ≤ 8, signos de HTIC, presencia de hipoxemia o insuficiencia respiratoria, edema pulmonar e hipotensión (Cordero y Dalmazzo, 2003).

1.5.13.2.5. TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS

Sordera. El tratamiento coadyuvante con dexametasona puede disminuir la incidencia de la sordera intensa. Con independencia del agente bacteriano, del tipo de terapéutica antibiótica o del empleo de dexametasona, todos los pacientes con meningitis bacteriana deben someterse a una cuidadosa evaluación auditiva antes o poco después de salir del hospital (Porber, 2004). La utilización de amplificadores o en caso necesario la cirugía de implantes cocleares es una medida eficaz para el tratamiento de la sordera neurosensorial producida por la meningitis.

Hidrocefalia. Precisará en ocasiones la colocación de drenajes y válvulas de derivación ventrículo-atriales o ventrículo-peritoneales.

Alteraciones cutáneas y amputación de miembros. Pueden requerir correcciones estéticas ulteriores.

Epilepsia. Requerirá mono o politerapia con fármacos anticomiciales, individualizando cada caso.

Trastornos de conducta, oligofrenia, PCI. Que precisarán un adecuado apoyo multidisciplinario: neuropediatras, psicólogos, asistencia a colegios especiales, tratamiento farmacológico y otros.

1.5.13.3. MANEJO DEL PACIENTE CON MENINGITIS GRAVE

Durante su estancia en cuidados intensivos, deben monitorizarse frecuencia cardiaca, respiratoria y TA mínimo cada 15 minutos hasta que el niño se estabilice, y luego, cada hora. La temperatura debe tomarse cada 4 horas. Debe realizarse exploración neurológica completa y exhaustiva al ingreso y al menos una vez al día. Además, realizar valoración rápida de la función neurológica varias veces al día durante los primeros días de tratamiento. Peso corporal diario los primeros 3-4 días, y en menores de 18 meses medida de perímetro craneal al ingreso y diariamente, si existe sospecha de HTIC.

Cada niño con meningitis debe ser cuidadosamente vigilado de forma que se pueda identificar precozmente una secreción inadecuada de ADH, una actividad convulsiva, y detección del desarrollo de derrames subdurales. El peso corporal, los electrolitos séricos, (osmolaridad plasmática y urinaria en determinados pacientes), diuresis y densidad de la orina, deben realizarse al ingreso y cada 6-12 horas durante las primeras 24-36 horas y diariamente después (Feigin y Pearlman, 2004).

1.5.14. PROFILAXIS
(de προφυλασσειν, guardar)

1.5.14.1. *N. MENINGITIDIS*

Medidas generales. Los pacientes hospitalizados son contagiosos durante las 24 horas siguientes a la instauración de un tratamiento antibiótico eficaz por lo que se recomiendan precauciones de gotitas hasta pasadas 24 horas (AAP, 2003).

Quimioprofilaxis. El riesgo de que los contactos de personas infectadas contraigan enfermedad meningocócica invasora es el factor determinante a la hora de recibir quimioprofilaxis (AAP, 2003). Entre estos contactos, los niños más pequeños son los que tienen el riesgo más elevado. Debido a que la tasa de ataque de enfermedad secundaria tras un contacto próximo es mayor en los días siguientes a la aparición de la enfermedad en el caso índice, la administración de antimicrobianos profilácticos debe realizarse lo más pronto posible, de preferencia en las primeras 24 horas del caso inicial. Por el contrario, la quimioprofilaxis no parece ser de mucho valor si han transcurrido más de 2 semanas desde el contacto, ya que más del 70% de los casos secundarios habrán ocurrido ya (AAP, 1996).

Las indicaciones para administrar quimioprofilaxis se exponen en la siguiente tabla:

Indicaciones de quimioprofilaxis antimeningocócica en contactos

1. Personas que conviven con el caso índice.
1. Personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice los 10 días precedentes a su hospitalización.
2. Personas que han tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo los 10 días precedentes a su hospitalización y hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
3. Personas que hayan tenido contacto próximo (menos de 1 metro) y repetido con el enfermo durante los 10 días previos a la hospitalización.
4. En guarderías y centros de preescolar (hasta 5 años de edad):
   - Todos los niños y personal del aula (valorar otros posibles contactos).
   - Si tuviesen varias aulas del mismo centro actividades en común, se valorará el considerar contactos a todos, especialmente en guarderías. No se considerarán, en general, contactos a los compañeros del autobús, recreos o actividades limitadas en el tiempo.
   - Si aparece otro caso en el aula se considerarán como contactos a todos los niños y personal del centro.
5. En centros escolares de Educación Primaria y Enseñanzas Medias.
   - Sólo si aparece más de un caso en la misma aula se considerarán contactos a todos los alumnos de la misma.
   - Si aparecen 2 casos en el mismo centro, todos los alumnos de las aulas de donde proceden los casos serán considerados como contactos.
   - Si aparecen 3 o más casos en el plazo de un mes, en al menos 2 aulas, se considerarán contactos todos los alumnos y personal del centro.
   - En los internados se considerarán contactos a los vecinos de cama del enfermo.

Tabla XIX. Indicaciones de quimioprofilaxis antimeningocócica en contactos. Según Navarro, 2004.

El personal sanitario no tiene un riesgo mayor de infección que la población general, excepto aquellos que tuvieron un contacto próximo y no protegido con secreciones

nasofaríngeas durante las maniobras de reanimación o la colocación y el manejo del tubo endotraqueal (AAP, 1996).

Los individuos de riesgo deben ser informados de que incluso aunque la quimioprofilaxis se haya cumplido o se esté tomando, deben ser observados cuidadosamente durante al menos 10 días y valorarse adecuadamente si presentan algún signo o síntoma sospechosos (Aristegui, 1996; AAP, 1996).

El caso índice también debe recibir quimioprofilaxis antes de salir del hospital salvo en los pacientes que hayan sido tratados con ceftriaxona o cefotaxima (AAP, 1996; AAP 2003; Aristegui, 1996; Purcell et al., 2004).

La pauta es la siguiente:

Primera elección		
Adultos y adolescentes	**1 mes a 12 años**	**Menores de 1 mes**
Rifampicina oral: 600 mg/12 horas durante 2 días	Rifampicina oral: 10 mg/kg (máx. 600 mg) cada 12 horas durante 2 días	Rifampicina oral: 5 mg/kg cada 12 horas durante 2 días
Segunda elección		
Adultos y adolescentes	**Menores de 15 años**	
Ceftriaxona i.m.: 250 mg dosis única Ciprofloxacino v.o: 500 mg dosis única	Ceftriaxona i.m.: 125 mg dosis única	

Tabla XX. Pauta de profilaxis antimeningocócica. Según Navarro, 2004.

La rifampicina es eficaz en un 72% a 90% en erradicar el estado de portador nasofaríngeo (AAP, 2003) y son raros los efectos secundarios graves con tratamientos cortos. Puede producir tinción de secreciones de color anaranjado. No debe darse en mujeres embarazadas por su posible teratogenicidad. En estos casos el tratamiento de elección es ceftriaxona (Riedo et al.,1995).

Vacuna. Los esfuerzos para desarrollar una vacuna con éxito frente al meningococo comenzaron a comienzos de siglo, inicialmente con pobres resultados. Posteriormente, hacia 1960, Gotschlich et al desarrollaron las primeras vacunas inmunogénicas de polisacáridos para los meningococos de los grupos A y C.

Vacuna antimeningocócica frente al serogrupo C

Vacuna antimeningocócica polisacárida A+C. En España se dispone desde mediados de los 90 de una vacuna bivalente polisacárida pura (no conjugada) frente a los grupos A y C, que está constituida por 50 mcg de cada polisacárido capsular liofilizado. Esta vacuna no es inmunógena, generalmente, por debajo de los 2 años de vida, y la respuesta inmune es proporcional a la edad del receptor. Los títulos de Ac anti C alcanzados en niños pequeños tras la vacunación decaen de manera importante a los 12 meses. En niños primovacunados con 4 o más años, la efectividad decae progresivamente a partir de los 3 años. Por otra parte, las inmunizaciones repetidas con el preparado polisacárido parecen inducir una *hiporrespuesta inmunológica parcial* que se pondría de manifiesto por una menor titulación de Ac anticapsulares y una menor actividad bactericida sérica con las revacunaciones respecto a la primovacunación. Parece ser que el componente A es más inmunógeno, pues puede inducir una respuesta inmune apreciable a partir de los 3 meses de vida, aunque este dato es poco

importante en nuestro país dada la práctica ausencia de aislamientos del serogrupo A. La limitada capacidad para producir Acs bactericidas y memoria inmunológica y la ausencia de respuesta en los niños menores de 2 años de edad motivan que no haya sido viable su inclusión en los calendarios vacunales sistemáticos, reservándose su uso para situaciones epidémicas (Navarro, 2004; Ramsay et al., 2001). En nuestro país, ante la ausencia de otra vacuna disponible, se utilizó en el año 97 para hacer frente al aumento de casos de meningococo C.

La efectividad clínica en el control de brotes epidémicos originados por este serotipo ha sido ampliamente contrastada en EEUU, Canadá (De Wals et al., 2001) y España, oscilando entre entre el 41% y el 94% en dos años de seguimiento, siendo mayor a medida que aumentaba la edad de los vacunados. Sin embargo, como se ha descrito en el apartado de epidemiología, tras una disminución inicial de la incidencia de la meningitis por este serogrupo, dadas las características descritas de la vacuna, la frecuencia volvió a aumentar a los 2-3 años post-vacunación.

Se ha señalado mucho sobre el posible efecto protector de la vacuna al incidir en el estado de portador en la nasofaringe. No está claro su efecto. Previo a la campaña de vacunación del meningococo A+C en Galicia se estudió el estado de portador de 9.000 muestras. En el grupo de edad más afectado por la epidemia (2-4 años) no se encontró la cepa productora de la epidemia, por lo que no se pudo medir el impacto (Fernández et al., 1999).

Vacuna antimeningocócica conjugada C. A mediados de la década anterior, aparecieron los primeros ensayos clínicos en los que se conjugaba covalentemente uno o dos polisacáridos capsulares (C y/o A) con una proteína transportadora o *carrier*, de tal manera que al presentar un Ag proteico, cambiaría la rama del sistema inmune hacia una linfocito T dependiente, con lo que teóricamente se conseguiría una buena inmunogenicidad en los niños menores de 18 meses, y se generaría una buena respuesta anamnésica con administraciones repetidas.

Desde el año 2000 está incluida en el calendario vacunal de nuestro país. Tambíen forma parte de los calendarios sistemáticos de otros países como Reino Unido, Irlanda, Canadá, Holanda, Islandia, Australia, Bélgica, etc (Navarro, 2004).

Actualmente en España se dispone de 4 formulaciones comerciales: 3 que utilizan como proteína transportadora la toxina diftérica atóxica CRM_{197} (Meningitec®, Menjugate® y Meninvact®) y una que emplea el toxoide tetánico (NeisVac-C®). Estas vacunas son inmunógenas en lactantes, incluidos los que nacieron prematuros, niños, escolares y adolescentes, y genera Ac de alta calidad y memoria inmunológica. También se ha observado como aparecen Acs anticapsulares de tipo IgG e IgA en saliva, lo que explica que reduzca el estado de portador nasofaríngeo en un 66%, confiriendo, por tanto, inmunidad de grupo, al disminuir la circulación bacteriana intracomunitaria. Hasta ahora, se ha comprobado una duración de la memoria inmunológica sérica de hasta 5 años. En los ensayos publicados hasta la fecha, en mayores de 12 meses, el preparado que conjuga el polisacárido C con la proteína tetánica ha sido el más inmunógeno en actividad bactericida sérica y en desarrollar Ac de alta avidez, frente a los otros.

Su efectividad es excelente. En Inglaterra y Gales, tras 28 meses de seguimiento, ha alcanzado entre un 87 y un 100% en niños de 6 meses a 17 años. Por otra parte, tras su uso masivo en el Reino Unido, no se ha objetivado incremento de los casos de enfermedad por el serogrupo B, ni aumento del transporte nasofaríngeo de otros serogrupos (Ramsay et al., 2001; Salisbury, 2000; Snape y Pollard, 2005).

Los datos de reacciones adversas que se disponen de esta vacuna en el Reino Unido, apuntan a un excelente perfil de seguridad: náuseas ($1,5/10^4$ dosis), cefaleas ($1,4/10^4$ dosis), reacción local ($0,8/10^4$ dosis), fiebre ($0,8/10^4$ dosis), convulsiones-episodios sincopales ($0,2/10^5$ dosis), y anafilaxia ($0,3/10^5$ dosis) (Navarro, 2004).

Además de su inclusión en el calendario vacunal de los niños, está indicada su administración a:

a) Contactos de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada.
b) Personas con déficit de complemento, de properdina o de factor D. En el caso de haber recibido con anterioridad la vacuna polisacárida simple, se aconseja un intervalo de 6 meses para administrar la vacuna conjugada.
c) Personal de laboratorio o de industrias que trabaja con muestras de *N. meningitidis*.
d) Brotes epidémicos de enfermedad meningocócica por serogrupo C.
e) Convalecientes de enfermedad meningocócica por el serogrupo C, no vacunados previamente o vacunados con anterioridad con vacuna conjugada o polisacárida. En estos casos recibirán la vacuna al alta hospitalaria.
f) Adultos con asplenia funcional o anatómica.
g) Adolescentes con implantes cocleares o que estén programados para recibirlos.

La vacuna se administra por vía i.m. en dosis de 0.5 mL. La posología es:

- Si la edad de primovacunación está entre los 2 y los 12 meses, se administran 3 dosis (2 dosis si el preparado comercial es NeisVac-C), con un intervalo de 1 a 2 meses entre dosis.
- Si la edad de primovacunación es mayor o igual de 12 meses, se administra una sola dosis.

Vacuna tetravalente contra el meningococo (A, C, Y, W135). Actualmente, la única vacuna disponible en Norteamérica para la inmunoprofilaxis de la enfermedad meningocócica invasora es la vacuna cuatrivalente que contiene 50 mcg de cada uno de los cuatro polisacáridos capsulares purificados: A, C, Y y W-135. En este país no se recomienda la inmunización sistemática de la enfermedad meningocócica en la infancia porque la tasa de infección es baja en la población general, la respuesta de esta vacuna es pobre en los niños pequeños y la inmunidad es relativamente corta. Si se recomienda en los militares y en estudiantes que viven en residencias, en los casos de asplenia y de déficit de los componentes terminales del complemento o de la properdina (AAP, 2003).

En los últimos años, sin embargo, se están publicando estudios en USA, que abogan por la utilización en este país de la vacuna conjugada frente al meningococo C que tanto éxito está teniendo en Europa y otros países (Rennels et al., 2001).

Vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B

No es fácil desarrollar una vacuna frente al serogrupo B. En base a la estructura del meningococo, potencialmente existirían varios Ags candidatos para obtener una vacuna frente a este serogrupo. El polisacárido capsular simple es poco inmunógeno. La conjugación del polisacárido con una proteína transportadora, estrategia muy válida para la fabricación de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y y W-135, no es útil en el caso del meningococo B. Las proteínas de clase 1 (porinas A), generan Acs bactericidas pero su composición varía mucho entre las distintas cepas (heterogenicidad); las proteínas de clase 2 y 3 (porinas B) son poco inmunógenas, al contrario que las de clase 5; las proteínas C de opacidad, los pili y las proteínas reguladas por hierro son muy inmunógenas lo que las convertiría, al menos teóricamente, en buenas candidatas para ser utilizadas como vacunas, aunque la limitación principal vendría de la heterogeneicidad antigénica entre las distintas cepas (Navarro, 2004).

Estado actual en el desarrollo de las vacunas frente al serogrupo B

a) Vacunas que utilizan el polisacárido capsular B, bien conjugándolo al toxoide tetánico u otras proteínas, o bien modificando previamente el polisacárido capsular, no han dado buenos resultados; las primeras porque inducen tolerancia inmunológica a un componente capsular por parte del hospedador y las segundas porque producen auto-Acs (Jódar et al., 2002). Se han comunicado estudios para lograr obtener Acs dirigidos contra el polisacárido del grupo B utilizando un polisacárido de *Escherichia coli* K92 conjugado a un carrier.

b) La limitada inmunogenicidad del polisacárido del grupo B ha propiciado el estudio de Ags no capsulares tales como las proteínas de membrana externa (OMP) como potenciales inmunógenos. Entre ellas se han desarrollado:

- Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas. En Cuba se desarrolló una vacuna que contiene una mezcla de proteínas de la membrana externa del serogrupo B (B:4.P1.19,15) con el polisacárido capsular del serotipo C, lipopolisacáridos y fosfolípidos, con buenos resultados (Morley et al., 2001). Se encuentra comercializada en 20 países (VAMENGOC B-C®), entre ellos Brasil, donde los estudios realizados sobre efectividad hablan de cifras variables, entre un 5% en menores de 2 años a 71% en mayores de 4 años.
- Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes no combinadas. Una de estas, que no contienen polisacárido capsular C, se ensayó en Noruega entre los años 1989 y 1991, en escolares de 14 a 16 años, con resultados de efectividad de 57%. Al tratarse de una vacuna serosubtipo específica, estos preparados sólo son útiles en el marco de epidemias originadas por una cepa individual y no parecen muy eficientes en zonas con enfermedad endémica por meningococo B donde los tipos antigénicos se encuentran en constante evolución.
- Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes intranasales.
- Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas-conjugadas. Se está ensayando un preparado que combina la vacuna noruega frente al serogrupo B y la vacuna conjugada frente al serogrupo C.
- Vacunas recombinantes de proteína de membrana externa multivalentes no combinadas. Este preparado ha sido desarrollado en Holanda y contiene dos cepas vacunales, manipuladas por tecnología de DNA recombinante, que expresan cada una tres porinas A (Hexamen®). Los estudios de inmunogenicidad y seguridad, tanto en lactantes como en niños mayores, han dado buenos resultados, con probabilidad de que se introduzca a medio plazo en el calendario vacunal en dicho país.
- Vacunas recombinantes de proteína de membrana externa monovalentes. Expresan un sólo serosubtipo (el más prevalente en Holanda). Tanto estas como las anteriores presentan el inconveniente de la variable inmunogenicidad de los Ags individuales, de forma que tendrían que cambiar su composición según los serosubtipos predominantes en cada momento. Por ejemplo, la vacuna hexavalente holandesa, sólo cubriría en España el 55% de los aislamientos de la temporada 2001/2002 (Navarro, 2004).

La protección de todas las vacunas de proteínas de membrana es serotipo-específica, lo cual es la mayor limitación para el empleo de estas. Para aumentar su utilidad deberán ser incorporados muchos serotipos o encontrar una proteína de membrana externa común a muchos serotipos y capaz de inducir Acs bactericidas cruzados.

c) Vacunas basadas en un Ag universal. Se busca una vacuna con un Ag universal para todas las cepas de meningococo. Están en estudio las proteínas clase 5 (OpcA), la 22kDa, el

lipopolisacárido (LPS) y las proteínas reguladas por hierro (TbpA, TbpB, FbpA y FetA) (Pollard y Levin M, 2000). Por otra parte, la reciente secuenciación del genoma de la cepa virulenta MC58 de *N. meningitidis* serogrupo B, permite la identificación de segmentos de DNA que generan aparición de Acs bactericidas frente a dicha cepa.

d) Vacunas basadas en la inmunidad cruzada con otras *Neisserias*. El estudio de la inmunidad cruzada entre *N. meningitidis* y *N. lactámica* (carece de cápsula polisacárida y comparte Ags comunes con la anterior) ha motivado la aparición de una vacuna viva intranasal basada en esta última (Navarro, 2004).

1.5.14.2. *H. INFLUENZAE* TIPO B

a. Quimioprofilaxis

Ante un caso índice de enfermedad invasora por *Hi*b, independientemente de la vacunación, la quimioprofilaxis está indicada en las siguientes situaciones:

1. A todos los contactos domiciliarios, independientemente de la edad, cuando al menos uno de ellos tenga menos de 48 meses y no esté vacunado.
2. Guarderías: a niños menores de 48 meses no vacunados o incompletamente vacunados y que han estado en contacto con el caso índice.

La pauta se realiza con **rifampicina vía oral:**

a) En menores de un mes, 10 mg/kg/día durante 4 días en toma única diaria.

b) Para el resto de edades, 20 mg/kg/día (máximo 600 mg/día), una vez al día durante 4 días (Navarro et al., 2004).

b. Vacunación

La primera vacuna estaba compuesta por el polisacárido capsular del *Hi*b (PRP), y fue administrada en USA en 1985 a niños de 18 meses a 5 años. Posteriormente aparecieron nuevas vacunas, más inmunógenas para niños más pequeños, gracias a la unión covalente del polisacárido capsular con Ags proteicos. En 1991 la AAP recomendó la utilización universal de las vacunas conjugadas PRP con proteína diftérica o con proteína meningocócica a niños a partir de los 2 meses (Feigin y Pearlman, 2004).

El conocimiento de que los Ac anti-PRP protegen contra la enfermedad invasora por *Hi*b dió lugar a la producción de la primera vacuna frente a *Hi*b, constituida exclusivamente por el polisacárido capsular PRP purificado, que demostró una eficacia protectora cercana al 90% en niños mayores de 18 meses de edad, pero, sin embargo, resultó ser escasamente inmunogénica en los menores de esa edad, que son precisamente los niños con más alto riesgo de padecer la enfermedad.

El motivo de esta falta de inmunogenicidad del PRP en niños por debajo de los 18 meses de edad es que el polisacárido capsular PRP, al igual que todos los polisacáridos, es un Ag timo-independiente, es decir, no tiene la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T cooperadores y por consiguiente su inmunogenicidad es débil y no induce memoria inmunológica. Con el fin de obviar estos inconvenientes y poder conseguir una vacuna anti-*Hi*b inmunogénica en los niños menores de 18 meses, se procedió a conjugar el PRP con una fracción proteica (proteína transportadora) que posibilitara transformar el comportamiento timo-independiente en timo-dependiente (polisacárido+proteína) y de esta forma conseguir una elevada respuesta inmunogénica ya a partir de los 2 meses de edad, a la vez que permitiría una respuesta anamnésica de Acs (memoria inmunológica) cuando se

administran dosis de refuerzo. Estas vacunas se conocen con el nombre de vacunas conjugadas de *Hi*b (Navarro, 2004).

Tipos de vacunas *Hi*b

Existen distintas vacunas conjugadas de *Hi*b, cuya diferencia radica en la proteína transportadora, en el método de unión que se establece entre la proteína y el polisacárido, en el tamaño y las características del polisacárido (PRP), en el tipo de conservante y en la forma de presentación. Las disponibles en España poseen, como transportador, bien toxoide tetánico, como **Act-*HI*B** ó **Hiberix** ó toxina diftérica mutante (CRM_{197}) como ***Hi*b-TITER.**

En España existen preparados de **vacunas combinadas** tetravalentes que combinan la vacuna *Hi*b con DTPe y DTPa, pentavalentes que contienen DTPa-*Hi*b-VPI y hexavalentes que a esta última combinación añaden hepatitis B.

Las vacunas conjugadas de Hib son altamente inmunogénicas y eficaces. En los estudios en niños sanos vacunados a partir de los dos meses de edad con 3 dosis de vacuna se observa una respuesta superior al 95% y 90% de niños con títulos de anti-PRP>0.15 mcg/mL (protección inmediata) y >1 mcg/mL (protección a largo plazo) respectivamente. La vacunación anti-*Hi*b también disminuye el estado de portador nasofaríngeo, tanto en los vacunados como en los no vacunados, instaurándose una inmunidad de grupo.

La efectividad de estas vacunas es cercana al 100% y el uso sistemático en muchos países ha conducido a la virtual desaparición de las infecciones invasoras causadas por este agente. Estas vacunas son sólo eficaces en la prevención de enfermedades invasoras producidas por cepas capsuladas de *Hi*b. No son eficaces en la prevención de enfermedades invasoras producidas por los otros serotipos de *H. influenzae* capsulados, ni contra las enfermedades locales producidas por cepas no capsuladas (Navarro, 2004).

Recomendaciones

La vacunación contra el *Hi*b está indicada en todo niño sano de edad comprendida entre los 2 meses y los 5 años. También deben ser vacunados los niños mayores de 5 años afectos de asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencias congénitas, los niños VIH (+), y situaciones de las que se desprenda inmunosupresión (transplante), quimioterapia antineoplásica o tratamiento prolongado con corticoides a dosis altas por vía sistémica. No presentan contraindicaciones especiales salvo las generales de todas las vacunas.

Calendario de vacunación

En España todas las CCAA tienen incluida la vacunación contra el *Hi*b en el calendario vacunal. En 2004 todas las CCAA administran 4 dosis, (esquema 2, 4, 6 y 18 meses de edad) vía i.m.. En el ámbito internacional algunos países utilizan pautas vacunales de 3 dosis (Reino Unido, Irlanda, Chile, Dinamarca...) y el resto 4 dosis.

La vacuna de *Hi*b se administra, hoy en día, combinada con DTPe/DTPa y polio inactivada y próximamente con HB.

Los niños no vacunados que presenten una enfermedad invasora por *Hi*b, si son menores de 24 meses, deben ser vacunados tras la enfermedad según la pauta de acuerdo con la edad. Si son mayores de 24 meses no precisan vacunación, ya que el padecimiento de la enfermedad a partir de esa edad les induce una respuesta inmunitaria eficaz.

Las reacciones adversas, tanto locales como generales son infrecuentes y de escasa o moderada intensidad. No se ha detectado ningún efecto secundario grave, lo que permite concluir que las vacunas conjugadas de *Hi*b presentan una excelente seguridad (Navarro, 2004).

1.5.14.3. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

a.Vacunas

Vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente (VNP23)

Está constituida por 23 serotipos distintos de polisacáridos capsulares (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). En nuestro país están disponibles Pneumo 23® y Pnu-Imune® (Navarro, 2004).

Eficacia e inmunogenicidad**.** La mayoría de los estudios han demostrado que la VNP23 tiene una efectividad del 50-85% en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (fundamentalmente meningitis y bacteriemia) en personas sanas de 65 ó más años de edad y en las que tienen enfermedades crónicas o situaciones de inmunodepresión. Al tratarse de una vacuna de polisacáridos capsulares no conjugados, evoca una respuesta inmunitaria T-independiente, por lo que no es útil en menores de 2 años. Además, en los niños entre 2 y 5 años la respuesta a algunos serotipos comunes en la infancia, como el 6 y el 14, está disminuida. En los niños esplenectomizados, o con la anemia de células falciformes, síndrome nefrótico u otros estados de inmunodepresión, los Acs pueden disminuir en un plazo que oscila entre 3 y 5 años (Navarro, 2004; Rubin, 2000).

Recomendaciones. La vacuna está indicada en todas las personas de 2 o más años inmunodeprimidos ó con enfermedades crónicas (síndrome de Down, asplenia, anemia de células falciformes, VIH, síndrome nefrótico, diabetes mellitus, neoplasias, transplantes, etc) y en mayores de 65 años sanos.

Se administra por vía sc ó im en el deltoides (mayores) o cara antero lateral externa del muslo (niños). La vacuna 23-valente es bien tolerada, siendo excepcionales las reacciones graves relacionadas con su uso.

La vacunación comprende una primera dosis en todos los grupos citados. Debe considerarse la revacunación al cabo de 5 años en los pacientes con riesgo muy alto de enfermedad neumocócica grave (3 años si se trata de niños menores de 10 años).

En los niños de alto riesgo menores de 6 años se recomienda realizar la vacunación neumocócica con pautas mixtas, mediante la vacuna conjugada heptavalente (VCN7V) y la VNP23 (Navarro, 2004).

Vacunas antineumocócicas de polisacáridos conjugados

En las vacunas neumocócicas conjugadas, los polisacáridos capsulares de distintos serotipos se unen a proteínas para convertirlos en Ags T-dependientes, con lo que, a diferencia de las no conjugadas, estas sí son inmunógenas desde los primeros meses de vida, inducen memoria inmunológica y disminuyen la colonización nasofaríngea. En la actualidad existen vacunas heptavalentes (7 polisacáridos conjugados), nonavalentes (9 polisacáridos conjugados), 11-valentes (11 polisacáridos conjugados) y 13-valentes (adicionan el 6A y el 19A), que contienen los serotipos que con más frecuencia producen enfermedad invasora en los niños. Utilizan distintas proteínas transportadoras, como CRM_{197}, toxoide diftérico (D), toxoide tetánico (T) y proteína de la membrana externa del *H. influenzae* no tipable (PD) (De Juan, 2002; Escola y Anttila, 1999; Navarro, 2004).

Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (VCN7V)

La vacuna contiene 2 μg de cada uno de los polisacáridos capsulares de los serotipos 4, 9V, 14, 19F, 23F y del oligosacárido 18C, 4 μg del serotipo 6B y 20 μg del carrier proteico CRM_{197}, y está comercializada en nuestro país desde junio de 2001 con el nombre de PREVENAR®.

El 90-100% de los lactantes alcanzan títulos ≥ 0,15 μg/mL tras la administración de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses. Al administrar una dosis de refuerzo más del 90% de los niños tienen títulos ≥ 1 μg/mL frente a la mayoría de los serotipos, siendo menor en los serotipos 4 y 19F. Existe, sin embargo, una diferencia de respuesta a la vacuna en las distintas poblaciones, según estudios realizados en Finlandia, EEUU, Sudáfrica, Alemania, etc (Navarro, 2004; Von Kries et al., 2002).

En España, la VCN7V cubre alrededor del 80% de los serotipos que producen enfermedad invasora en niños menores de 2 años, pero sólo el 60% en niños de 2 a 5 años, como consecuencia de la mayor dispersión de serotipos en esta edad. Teniendo en cuenta la inmunogenicidad cruzada entre algunos serotipos contenidos en la VCN7V y otros serotipos (6A, 9A, 9L, 18B y 18F) la cobertura puede ser algo mayor. Las vacunas 9-valentes (añaden los serotipos 1 y 5) aumentan esta cobertura hasta el 87%, tanto en niños menores de 2 años como en niños entre 2 y 5 años. Las vacunas 11-valentes incrementan la cobertura frente a esa enfermedad invasora hasta el 90% (Navarro, 2004).

Estudiando la prevalencia de serotipos en España en menores de 5 años, Fenoll et al., encuentran que la vacuna heptavalente tendría una cobertura de alrededor de 87% para EIN en menores de 2 años, y de entre 65 a 95% para el grupo de 2 a 5 años (Fenoll et al., 2000). Pineda estudia la cobertura en mayores de 6 años, encontrando un 65% (Pineda et al., 2002).

Varios estudios han demostrado que las vacunas neumocócicas conjugadas disminuyen alrededor de un 50% la tasa de colonización nasofaríngea por serotipos contenidos en la vacuna, con una duración de al menos un año, lo que puede contribuir a que la vacuna proporcione inmunidad de grupo. Además, como las resistencias bacterianas se asocian de manera importante (el 85% en España) a algunos serotipos vacunales (6B, 9V, 14, 19F y 23F) es esperable un efecto beneficioso en la reducción de las mismas. Existe preocupación de que en el futuro pueda producirse un incremento de infecciones por serotipos neumocócicos no contenidos en la vacuna, aunque hasta el momento actual no se ha constatado ningún aumento de la enfermedad invasora por los mismos (Navarro, 2004). Algunos estudios refieren que la

prevención en la otitis media no es tan completa como la de la EIN (De Juan, 2002; Klein, 2000).

La VCN7V ha producido una importante disminución de la EIN en las poblaciones donde se ha introducido la vacunación universal, como así lo demuestran los estudios realizados en EEUU (Black et al., 2000; Black et al., 2001; Pelton y Klein, 2002). Otro efecto beneficioso de la vacuna es la reducción, que en un estudio alcanzó el 31% de la enfermedad causada por cepas no susceptibles a penicilina (Navarro, 2004).

Calendario vacunal

Desde el año 2000 en los EEUU, la AAP recomienda la vacunación de todos los menores de 2 años, y a los niños entre 24 y 59 meses con enfermedades subyacentes y aconseja considerar la vacunación en niños que asisten a guardería (AAP, 2000), según el siguiente esquema:

Edad a la primera dosis (meses)	*Serie primaria*	*Dosis de refuerzo*
2-6	3 dosis separadas por un intervalo de 2 meses	1 dosis a los 12-15 meses
7-11	2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses	1 dosis a los 12-15 meses
12-23	2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses	
24-59		
. Niños sanos.	.1 dosis	
. Niños con drepanocitosis, asplenia, VIH, enfermedades crónicas, inmunodepresión	. 2 dosis separadas por un intervalo de 2 meses(*)	

(*) Seguido por la administración de una dosis de VNP23 al menos 2 meses más tarde.

Tabla XXI. Pauta de vacunación con VCN7V en niños no vacunados. Según AAP, 2000.

El hecho de haber padecido EIN no excluye de las recomendaciones para la inmunización (AAP, 2000).

En España, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP), en octubre de 2002, recomendó la VCN7V en los siguientes grupos: todos los niños sanos menores de 2 años de edad; los niños sanos de 2-3 años que asisten a guardería, tienen OMA de repetición, o presentan cualquier otra situación de riesgo; y niños con estados de inmunodepresión (Navarro, 2004).

El Sistema Nacional de Salud ha aprobado esta vacuna para la inmunización activa frente a la EIN en niños de 2 a 24 meses de edad. Sin embargo, sólo contempla su financiación en niños inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas con riesgo de enfermedad invasora (Navarro, 2004).

Los efectos adversos de esta vacuna son escasos, y predominan las reacciones locales, y en segundo lugar la fiebre.

b. Actuación en casos especiales

Vacunación de contactos. En general no está contemplada, pudiendo ser considerada en casos de brotes en instituciones cerradas.

Quimioprofilaxis. En pacientes de alto riesgo, como niños con drepanocitosis, asplenia anatómica o funcional o fístulas de LCR, se recomienda la prevención con penicilina V oral

(125 mg 2 veces al día para los niños menores de 3 años; 250 mg 2 veces al día para los niños mayores de 3 años). En niños que no hayan padecido EIN y estén correctamente vacunados puede interrumpirse la profilaxis antibiótica a partir de los 5 años (AAP, 2000).

MENINGITIS DE LÍQUIDO CLARO

En este epígrafe se incluyen la meningitis aséptica o meningitis linfocitaria benigna (MLB) y la meningitis tuberculosa (MT).

1.6. MENINGITIS ASÉPTICA (de *a*, sin, no, y ρηψις, putrefacción) ó LINFOCITARIA BENIGNA

Meningitis aséptica es un proceso inflamatorio de las meninges, causado por múltiples factores etiológicos. El LCR se caracteriza por pleocitosis, aumento de proteínas y ausencia de microorganismos en la tinción de Gram o en los cultivos habituales. Normalmente, la enfermedad es autolimitada; con algunas etiologías, sin embargo, la evolución puede ser grave, prolongada, recurrente o progresiva y conducir a incapacidad o muerte (Cherry y Nilesen, 2004).

También suelen utilizarse otras denominaciones: *meningitis de líquido claro*, *meningitis linfocitaria, meningitis química, meningitis estéril o meningitis no bacteriana.*

Por otra parte, la **meningitis vírica** es una inflamación de las leptomeninges causada por infecciones por diferentes virus. Es la causa más frecuente de meningitis aséptica (Cherry y Nielsen, 2004). La causa más frecuente de meningitis aséptica no viral es la enfermedad bacteriana parcialmente tratada (Prober, 2004).

Las **meningitis asépticas** y las **encefalitis** tienen en muchas ocasiones una etiología común. En el curso de infecciones virales generalizadas es frecuente la invasión del SNC; en unos casos aparece exclusivamente un síndrome meníngeo de intensidad moderada y carácter benigno, que recibe el nombre de meningitis aséptica o viral; otras veces, junto a un síndrome meníngeo más atenuado o inaparente aparecen síntomas que indican afectación de la sustancia cerebral (alteraciones de la conciencia, convulsiones, parálisis, etc); en estos casos la enfermedad se denomina encefalitis. A pesar de las estrechas relaciones etiológicas existentes entre ambas enfermedades, es conveniente analizarlas por separado, porque su clínica, pronóstico y tratamiento son en buena parte diferentes. Nuestro estudio solo va a tratar de las meningitis.

1.6.1. ETIOLOGÍA

En la tabla número XXII se incluyen las causas de meningitis de LCR claro, agrupándolas según su naturaleza, infecciosa o no infecciosa; en este último caso suele tratarse de cuadros clínicos en los que la meningitis concomitante es un elemento secundario que forma parte de la enfermedad fundamental.

Actualmente, los **enterovirus** causan aproximadamente el 85% de todos los casos (Cherry y Nielsen, 2004). Son virus ARN pertenecientes a la familia Picornaviridae. Se han identificado más de 80 serotipos (Prober, 2004). Los siguientes tipos se han asociado a meningitis aséptica: **poliovirus** 1 a 3; **coxackie A** tipos 1 a 14, 16 a 18, 21, 22 y 24; **coxackie B** 1 a 6; **echovirus** 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 33; y **enterovirus** 71, pero estos datos varían según los países (Atkinson y Sharland,1998; Cherry y Nielsen, 2004). Se calcula que de todas las meningitis asépticas un 18 % se deben al virus coxsackie B y un 12 % son provocadas por diversos virus echo; los virus poliomielíticos, antes prevalentes, son ahora excepcionales en los países desarrollados por el uso universal de la vacuna.

El virus de la **parotiditis**, que produce la llamada *meningitis urliana,* era una causa frecuente en la era prevacunal, actualmente en nuestro país es raro, aunque constituye todavía una importante causa de meningitis aséptica en algunos países donde no hay generalizado de la vacuna (Prober, 2004).

El **virus Armstrong**, productor de la Coriomeningitis linfocitaria*,* que se transmite al hombre a través del contacto con roedores, actualmente es poco frecuente (Cherry y Nielsen, 2004).

Los **arbovirus** producen zoonosis en las que los seres humanos, los cuales se infectan accidentalmente a través de un artrópodo que actúa como vector (Prober, 2004).

En el grupo de los *virus herpéticos,* el **herpes simple** es el que con mayor frecuencia da lugar a enfermedades del SNC. Debemos distinguir la meningitis por VHS-2, que se asocia a infecciones genitales recurrentes y es un proceso generalmente benigno y autolimitado, de la encefalitis herpética causada por el VHS-1, que es una enfermedad potencialmente mortal y que sin una terapéutica urgente tiene una evolución fatal (Cherry y Nielsen, 2004). Otras causas, menos frecuentes, se citan en la siguiente tabla.

INFECCIOSA	
VIRUS	Enterovirus (echovirus, coxackie A, coxackie B, poliovirus y entero Parotiditis Coriomeningitis linfocitaria Epstein-Barr Arborvirus (Encefalitis oriental, encefalitis occidental, encefalitis de S. Luis) Citomegalovirus Varicela-zoster Herpes simple VIH
BACTERIAS	Meningitis bacteriana tratada parcialmente *Mycobacterium tuberculosis* Foco parameníngeo (abceso cerebral, abceso epidural) Sífilis Leptospirosis Enfermedad de Lyme
HONGOS	*Candida* *Coccidioides immitis* *Cryptococcus neoformans*
CHLAMIDYA	
RICKETTSIA	
MYCOPLASMA	*M. pneumoniae* *M. hominis*
PARÁSITOS	*Toxoplasma gondii* (meningitis no eosinofílica) Amebas (meningitis no eosinofílica) Cisticercosis (*Taenia solium*) (meningitis eosinofílica) Esquistosomiasis (meningitis eosinofílica)
NO INFECCIOSA	
NEOPLASIAS	Tumores del SNC Metástasis leucémicas
ENFERMEDADES AUTOINMUNES	Lupus eritematoso Sarcoidosis Síndrome de Behcet
MISCELÁNEA	Enfermedad de Kawasaki Inyección intratecal de medio de contraste Fármacos (cotrimoxazol, carbamazepina) Metales pesados Hemorragia subaracnoidea Punción lumbar traumática Neurocirugía Anestesia espinal Meningitis de Mollaret

Tabla XXII. Etiología de la meningitis aséptica. Modificada de Cherry y Nielsen, 2004.

1.6.2. EPIDEMIOLOGÍA

La **meningitis producida por enterovirus** aparece en epidemias y en casos aislados. En general, afecta más a los niños que a los adultos. Es más frecuente en lactantes, sobre todo menores de 3 meses (Abzug, 2004).

El hombre es el único reservorio conocido de los enterovirus humanos. Los niños son inmunológicamente susceptibles y sus hábitos poco higiénicos contribuyen a la propagación. La transmisión es fecal-oral. El período de incubación suele durar 4-6 días (Cherry y Nielsen, 2004).

Aunque la prevalencia de Acs no difiere entre niños y niñas, la enfermedad es más frecuente en el sexo masculino (Atkinson et al., 1998). La meningitis urliana (virus de la parotiditis) suele afectar con más frecuencia a varones (2 -5 veces más que a las mujeres), sobre todo entre los 5 y los 9 años.

Los enterovirus tienen una distribución universal. En las áreas tropicales y semitropicales se encuentran durante todo el año. En los climas templados son más frecuentes en el verano y el otoño (Atkinson et al., 1998), con máximos entre agosto y octubre. Los brotes invernales son raros.

La incidencia anual varía según los países (1,8/100.000 htes en Alemania y 4,4/100.000 htes en EEUU). En los últimos años se han descrito múltiples epidemias de meningitis causada por enterovirus: echovirus 30 ha causado brotes en Rumania, Australia, Japón, Suiza, Alemania, Turquía; echovirus 13 en EEUU (Kirschke et al., 2002) y Alemania; enterovirus 71 causó una gran epidemia en Taiwán en 1998 y echovirus 11 en Israel (Cherry y Nielsen, 2004).

Los aspectos epidemiológicos de la meningitis aséptica debida a agentes distintos de los enterovirus también abarcan la estación del año, el lugar geográfico, el clima, la exposición a animales y los factores relacionados con cada agente patógeno (Cherry y Nielsen, 2004; Prober, 2004).

1.6.3. PATOGENIA

Meningitis por enterovirus. Tras la adquisición inicial del virus por vía oral o respiratoria, se produce su implantación en la faringe y parte inferior del aparato digestivo. En un día, la infección se extiende y se multiplica en los ganglios linfáticos regionales. Tras esto, se produce una viremia primaria transitoria (viremia menor) que origina una diseminación hacia partes más distantes del sistema retículo-endotelial, (hígado, bazo, médula ósea...) afecta a muchas localizaciones secundarias. Las respuestas inmunitarias del hospedador pueden limitar la replicación del virus. Pero si esta progresa, el virus se extiende por una viremia secundaria mantenida (viremia mayor) puede alcanzar el SNC, entre otros órganos diana (Cherry y Nielsen, 2004).

1.6.4. CLÍNICA

El cuadro es más discreto que en las meningitis bacterianas o tuberculosas, siendo en ocasiones subclínico. El comienzo puede ser brusco o presentarse de forma gradual. A veces va precedida de un episodio febril acompañado de otros síntomas, como faringitis, diarrea, estreñimiento o un exantema; en otras ocasiones el síndrome meníngeo constituye la primera manifestación de la enfermedad. Existe febrícula o fiebre moderada, regular o buen estado general. En general aparecen pronto los síntomas más específicos: cefaleas, vómitos, fotofobia, rigidez de nuca, exaltación de reflejos tendinosos, signos de Kernig, Lassegue y

Brudzinski, etc, aunque muchas veces los signos meníngeos son poco aparentes o incluso pueden faltar.

La evolución es benigna. La posible gravedad del proceso corresponde a las manifestaciones extrameníngeas, como ocurre por ejemplo en la poliomielitis.

En la meningitis aséptica producida por **enterovirus** prácticamente todos los pacientes tienen fiebre y muchos presentan una faringitis leve; también son frecuentes otras manifestaciones respiratorias. Se puede asociar a mialgias intensas (enterovirus), pleurodinia (coxsackie y echovirus), faringoamigdalitis vesiculosa ó herpangina (coxsackie), dolores periumibilicales pseudoapendiculares (poliovirus), exantemas (echo y coxsackie); del 30 al 50 % de todos los pacientes con meningitis por echovirus 9 tienen exantema, mientras que con echovirus 6 el exantema es raro (Cherry y Nielsen, 2004). Aunque la mayoría de veces es máculo-papuloso, ocasionalmente es petequial y en este caso obliga a descartar una meningococemia. Los casos de meningitis producida por enterovirus 71 frecuentemente se acompañan de enfermedad pie-mano-boca. Los signos de Kernig y Brudzinski son positivos en menos de la mitad de los casos. Los reflejos tendinosos profundos suelen ser normales.

La mayoría de los casos en lactantes y niños pequeños son leves y cursan sin signos ni síntomas específicos. Existe fiebre en el 75-100% de los casos. Entre las demás anomalías posibles existe irritabilidad, afectación del estado general, anorexia, náuseas, vómitos, letargo, exantema, tos, faringitis, diarrea y mialgias. En más de la mitad de los niños con edad superior a 1-2 años se aprecia rigidez de nuca.

La duración de la enfermedad es variable. En la mayoría de los casos la temperatura vuelve a la normalidad al cabo de 3 a 5 días y la incapacidad resultante de la afectación neurológica dura 1 ó 2 semanas. Algunos cuadros son bifásicos, con fiebre y síntomas inespecíficos durante algunos días, un periodo asintomático de varios días y después reaparición de la fiebre con signos meníngeos.

Las convulsiones ocurren ocasionalmente, sobre todo asociadas a fiebre alta (Cherry y Nielsen, 2004).

La **meningitis urliana** generalmente se evidencia varios días después del debut de la parotiditis; otras veces precede a la participación de las glándulas salivares y en otras ocasiones, frecuentes, la meningitis cursa sin parotiditis, ni participación de otras glándulas (orquitis, ooforitis, pancreatitis). La evolución de la meningitis urliana suele ser benigna, aunque rara vez se han descrito complicaciones neurológicas (convulsiones, polineuritis, polirradiculitis, parálisis de pares craneales, mielitis, sindrome de Guillain-Barré, etc) e incluso muerte. En el 1-5% de los casos de se observa una sordera nerviosa bilateral transitoria.

La **coriomeningitis linfocitaria** suele observarse en adultos jóvenes preferentemente a finales de otoño e inicio del invierno. El cuadro suele iniciarse con un síndrome viral inespecífico con rash cutáneo o manifestaciones respiratorias. Generalmente se sigue de un período de recuperación, pero aproximadamente un 15% de pacientes tras esta fase presentan cefalea intensa, fotofobia, mialgia lumbar y faringitis. Ocasionalmente, más tarde, pueden presentar orquitis, artritis, miopericarditis y alopecia. Para explicar esta segunda fase de la enfermedad se ha propuesto un mecanismo inmunológico.

Las **meningitis por VHS** presentan las características clínicas propias de las meningitis víricas y habitualmente se produce la recuperación sin secuelas. En pacientes inmunocomprometidos puede observarse una meningitis prolongada, recidivante o desarrollar una meningoencefalitis más grave.

En meningitis causada por **arbovirus** normalmente ocurre afectación cerebral (meningoencefalitis).

La meningitis aséptica por ***M. pneumoniae*** suele ocurrir entre varios días y 3 semanas después de una enfermedad respiratoria.

1.6.5. DIAGNÓSTICO

1.6.5.1. ANÁLISIS DEL LCR

Diagnóstico general. El examen del LCR es imprescindible para el diagnóstico de meningitis linfocitaria: es necesaria la PL siempre que se sospeche la enfermedad. El aspecto del líquido es claro. La pleocitosis varía, desde sólo 10 hasta 2.000 células por mm^3, aunque habitualmente no supera las 500. Al comienzo de la enfermedad suelen ser PMN (en algunas circunstancias como la meningitis urliana puede alcanzar hasta el 30 % del recuento diferencial); más tarde predominan los mononucleares; este cambio del tipo de células suele demostrarse en las muestras de LCR obtenidas con 8 horas de intervalo. La proteinorraquia es normal o poco elevada (50-150 mg/dL) (Pérez et al., 2001). La glucorraquia se mantiene dentro de los límites normales o ligeramente aumentada (excepto en infecciones por virus de la parotiditis, *Mycoplasma,* hongos y TBC) igual que los cloruros y el ácido láctico (Bonadio, 1992; Cherry y Nielsen, 2004).

Diagnóstico etiológico. El diagnóstico en general es fácil, si se atiende a la clínica y al resultado analítico del LCR; lo difícil es hacer un **diagnóstico etiológico** exacto. El agente etiológico solo se identifica aproximadamente en el 10% de los casos (Cherry y Nielsen, 2004); el aislamiento del virus en el LCR depende del momento de la evolución, del agente etiológico específico, de si la infección es una meningitis o una encefalitis localizada, y de la experiencia del laboratorio en el diagnóstico. Hay más probabilidades de aislar el virus al comienzo de la enfermedad y los enterovirus suelen ser los agentes más fáciles de aislar, aunque es raro recuperarlos en el LCR en más del 70 % de los casos. Las series publicadas presentan unas tasas de aislamiento entre el 0 y el 43% (Feigin y Pearlman, 2004).

Cultivo de virus en LCR. Los enterovirus, salvo la mayor parte de los miembros del grupo A de coxsackie, crecen bien en muchos cultivos celulares y causan efectos citopáticos distintos de los causados por los herpesvirus, los adenovirus y los reovirus. Los virus coxsackie del grupo A se identifican por sus efectos patológicos en los ratones lactantes. Sin embargo, los resultados de los cultivos de virus pueden tardar de 5 a 8 días y con frecuencia no se han recibido antes del alta hospitalaria. Además, los cultivos de virus tienen una sensibilidad sólo de un 65 a un 75%, en parte debido a la imposibilidad de cultivar todos los serotipos de enterovirus (Hamilton et al., 1999).

Diversos estudios apoyan las ventajas de las técnicas de detección de RNA viral en el LCR basadas en la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** pues refieren que es un método más rápido y sensible que el cultivo en el diagnóstico de meningitis por enterovirus. La aplicación de esta técnica en la práctica clínica puede disminuir la hospitalización innecesaria, el uso de antibióticos y reducir los costes en el manejo de estos pacientes (Hamilton et al., 1999; Robinson et al., 2002; Sawyer, 2002).

Hongos. *Cryptococcus neoformans* se diagnostica mediante examen del LCR centrifugado con tinta china y detección de Ags criptocócicos en suero y LCR.

1.6.5.2. ANÁLISIS DE OTRAS MUESTRAS

SANGRE. Métodos serológicos. La seroconversión de los Acs antivíricos en sangre periférica (incremento de al menos 4 veces el título existente al inicio del cuadro) no son prácticos para diagnosticar las infecciones del SNC causadas por enterovirus porque existen muchos serotipos posibles. Esta técnica puede ser útil para confirmar que un caso se debe a un tipo de virus epidemiológicamente circulante. Las pruebas serológicas también sirven para conocer la etiología no enteroviral de la infección del SNC.

Con el fin de aumentar las probabilidades de identificar al presunto patógeno viral, deben obtenerse también **muestras para cultivo de la NASOFARINGE, HECES Y ORINA**. Aunque el aislamiento de un virus en uno o más sitios no sirve como prueba de causalidad, es muy sugestivo de ella. De hecho, aunque pueden aislarse enterovirus en faringe y heces en niños sanos, si el cuadro clínico es compatible, sobre todo en presencia de un brote epidémico, se considera válido el aislamiento.

1.6.5.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El **hemograma** ofrece datos inespecíficos dependientes del agente causal; lo más frecuente es hallar valores normales de leucocitos o leucopenia, con predominio linfocitario (Pérez et al., 2001). Muchas veces al inicio en sangre periférica se observa leucocitosis moderada con predominio de PMN, pero estos valores, al contrario que en las meningitis bacterianas, adoptan a los 3 días un patrón más compatible con infección viral, con predominio mononuclear.

El **EEG** es normal o bien evidencia un trazado de discreto sufrimiento cerebral difuso, sin manifestaciones de focalidad.

El **fondo de ojo** no suele estar alterado.

1.6.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben tenerse en cuenta a los **agentes infecciosos no bacterianos** como *Rickettsias, Mycoplasmas,* parásitos y algunos hongos. La sospecha de estos agentes suele sugerir como consecuencia de ciertos síntomas acompañantes, de la distribución geográfica de la infección y de los factores inmunitarios del hospedador.

Hay diversas **afecciones no infecciosas** que también pueden asociarse con inflamación del SNC y cuyas manifestaciones coinciden parcialmente con las asociadas a las meningoencefalitis virales. Algunas de ellas son procesos malignos, enfermedades del colágeno vascular, hemorragias intracraneales, y la exposición a ciertos fármacos y agentes tóxicos. Prestando atención a la historia y a la afectación de otros órganos suele ser fácil descartar posibilidades diagnósticas. Deben tenerse en cuenta una exposición reciente a personas o animales enfermos, o a la picadura de mosquitos o garrapatas, y al dato de un viaje realizado recientemente. También debe interrogarse sobre ciertas inyecciones recientes de sustancias biológicas y sobre la posibilidad de una exposición a metales pesados, plaguicidas o sustancias nocivas (Prober, 2004).

Pero sobre todo es importante hacer el *diagnóstico diferencial* con dos afecciones meníngeas, de peor pronóstico y sobre todo de distinta terapéutica:

En primer lugar la **meningitis tuberculosa**, que en fase muy inicial cursa con líquido claro y aséptico, proteínas discretamente elevadas y pleocitosis, principalmente por linfocitos. En fase posterior el LCR presentará un aumento muy superior de proteínas y una glucorraquia baja. En todo caso deben valorarse cuidadosamente los datos clínicos, antecedentes de contagio, pruebas tuberculínicas y radiografía de tórax con posibles lesiones tuberculosas. El estudio por cultivo o frotis del *Mycobacterium tuberculosis* en LCR y la evolución de sus alteraciones, especialmente de la pleocitosis y la albuminorraquia son también datos diagnósticos básicos.

En segundo término, las **meningitis bacterianas parcialmente tratadas.** Presentan a veces un LCR con características parecidas a las meningitis asépticas: claro, pleocitosis con ligero predominio (no constante) de PMN, aumento discreto de la proteinorraquia, glucorraquia normal y examen del microorganismo negativo por visión directa, Ags bacterianos y por cultivo. Orientan al diagnóstico el comienzo más agudo del proceso, el antecedente de haber recibido un tratamiento de eficacia dudosa, la evolución del cuadro clínico y del LCR, en el que se aprecia un aumento progresivo de las alteraciones, con predominio de los PMN sobre los linfocitos y unos mayores niveles de ácido láctico.

Las **encefalitis** se acompañan también de LCR claro y aséptico. En clínica predominan las llamadas manifestaciones encefalíticas: sopor, coma, parálisis convulsiones, etc. Tanto la evolución como el pronóstico a largo plazo son mucho más desfavorables. En las formas que asocian típicos síntomas encefalíticos a un síndrome de meningitis aséptica, es preferible hacer el diagnóstico de encefalitis.

Organismo	Grupos	Época	Clínica	Epidemiología
ENTEROVIRUS	Lactantes, niños Rara > 40 a.	Verano Otoño	Exantema, miopericarditis, conjuntivitis, pleurodinia, herpangina, S. boca-mano-pie.	Brote epidémico
PAROTIDITIS	H > M 5-9 años	Invierno Primavera	Parotiditis, orquitis, ooforitis, pancreatitis, hiperamilasemia, hipoglucorraquia.	Exposición parotiditis
CORIOMENIN GITIS LINFOCITARIA	Niños mayores Adultos jóvenes	Otoño Invierno	Orquitis, alopecia, pleocitosis, hipoglucorraquia	Exposición roedores y sus excrementos
VIH	Adultos jóvenes	------	Sínd. mononucleósico	Factores riesgo VIH
LEPTOSPIRA	Adultos jóvenes	Verano, otoño	Conjuntivitis, esplenomegalia, ictericia, nefritis, rash, cefalea intensa.	Exposición animales. Agua contaminada con orina de animales
ENF. LYME	-----	Tras semanas o meses de exposición (primavera, otoño)	Rash, radiculitis, pares craneales, otras manifestaciones focales, manifestaciones cardiacas.	Exposición picaduras de garrapatas. Area endémica
HERPES SIMPLEX Tipo II	Adultos jóvenes		Sínd. herpes genital primario	Historia sexual
M. TUBERCULOSIS	Adultos (reactivación) Niños (areas endémicas)	____	TBC pulmonar. Alteraciones de conciencia. Afectación pares craneales. SSIADH; hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia	Exposición TBC Infección VIH

Tabla XXIII. Características de las formas mas frecuentes de las meningitis asépticas. Según Connolly y Hammer, 1990.

1.6.7. TERAPÉUTICA
(de θεραπευω, tener cuidado)

El tratamiento de las meningitis asépticas es ante todo sintomático: consiste en reposo, antitérmicos-analgésicos para combatir la fiebre, las cefaleas y las algias; mantenimiento hídrico. Si aparece SSIADH deben restringirse los líquidos (Pérez et al., 2001).

En caso de duda de que se trate de una meningitis bacteriana, se administrará tratamiento antibiótico empírico como si realmente se tratara de una meningitis purulenta. Casi siempre se opta por esta actitud por el riesgo que supondría no tratar una meningitis bacteriana.

En caso de que el paciente muestre evidencia de una infección localizada (celulitis facial u orbitaria, sinusitis, otitis media) o petequias también se debe iniciar tratamiento antibiótico.

Si el paciente presenta un papiledema o alteraciones del sensorio se debe descartar una encefalitis o una lesión que ocupe espacio. Con este fin se practicará una TAC craneal antes de practicar una PL y en este caso se debe iniciar tratamiento antibiótico antes de que llegue el resultado del estudio radiológico por la necesidad de una antibioterápia urgente en caso de que se tratase de una meningitis bacteriana. Nelsen et al., recomiendan que si el paciente presenta un deterioro de su situación clínica se debe considerar un tratamiento empírico anti-tuberculoso, antifúngico o frente a otras etiologías recogidas en la tabla XXIII. Por razones obvias si una de las etiologías infecciosas no viricas de meningitis aséptica está presente, se tratará de forma apropiada.

Se están desarrollando tratamientos antivíricos específicos para las infecciones por enterovirus como los fármacos que actúan sobre varias etapas clave del ciclo vital de los enterovirus, entre ellas la adhesión, la salida de la cápside, la actividad proteasa y la replicación. El pleconaril es un fármaco en fase avanzada de investigación, que inhibe la adhesión del virus y la salida del ARN al citoplasma celular. Su uso se ha asociado con una pequeña aceleración en la resolución de los síntomas, pero se está investigando la posible toxicidad que pueda producir su acúmulo en sangre (Abzug et al., 2003).

Existen estudios que defienden el tratamiento ambulatorio de algunos niños con meningitis viral. Aunque no definen criterios absolutos para tratamiento ambulatorio, se han propuesto como requisitos imprescindibles la edad mayor de 1 año, la ausencia de aspecto tóxico y de clínica neurológica, un recuento leucocitario normal en sangre, moderada pleocitosis en LCR, tinción de Gram negativa y una familia responsable (Mintegui et al., 2000; Waisman et al., 1999).

1.6.8. PROFILAXIS

El extenso empleo de vacunas virales atenuadas y eficaces contra la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis y la rubéola ha eliminado casi del todo las complicaciones del SNC debidas a estas enfermedades. La disponibilidad de programas de vacunación contra la rabia ha disminuido la frecuencia de la encefalitis rábica. La lucha contra las encefalitis debidas a arbovirus ha tenido menos éxito porque no se dispone de vacunas eficaces contra las enfermedades causadas por arbovirus que se observan en EE.UU. Sin embargo, el control de los insectos vectores mediante técnicas cómodas de fumigación y la erradicación de los lugares donde dichos insectos se crían disminuyen la incidencia de estas enfermedades (Prober, 2004).

1.6.9. PRONÓSTICO

El pronóstico de las meningitis virales es excelente y en menos del 1% de los casos surgen complicaciones.

Las complicaciones provienen en todo caso de la evolución de la enfermedad fundamental. Cabe observar con alguna frecuencia la persistencia de estados de irritabilidad y cambios de carácter que luego desaparecen. No hay que etiquetar de recidiva de la enfermedad lo que en realidad es una evolución prolongada de la misma, pero se ha hablado de ataques recurrentes de meningitis viral, sin déficit inmunitario ni predisposición a otras infecciones. Las manifestaciones clínicas se resuelven en pocos días.

En el caso de meningitis asépticas no víricas, el pronóstico y la evolución dependerán del agente etiológico, de la afectación de otros órganos o sistemas y de las medidas terapéuticas específicas que deben ser instauradas.

1.7. MENINGITIS TUBERCULOSA

1.7.1. INTRODUCCIÓN

La meningitis tuberculosa (MT) es la infección de las meninges por *M. tuberculosis*. En este tipo de inflamación meníngea la afección del SNC es generalizada, esto es, incluye a las meninges, al encéfalo y a la médula espinal; por eso se la denomina *meningoencefalitis tuberculosa* o *meningoencefalomielitis tuberculosa*.

La MT es la forma más frecuente y grave de localización extrapulmonar de la infección tuberculosa y la causa más frecuente de muerte por TBC infantil.

Era casi siempre fatal antes de la era antibiótica. Hoy su pronóstico y evolución han mejorado notablemente siempre que se haga un diagnóstico precoz y un tratamiento correcto y prolongado. Sin embargo, todavía queda un tanto por ciento elevado de niños que a pesar de que se cumplan estas premisas quedan con secuelas neurológicas importantes.

Por último, se trata hoy día de una enfermedad evitable, si se aplican las normas adecuadas para la profilaxis y el tratamiento de la TBC en el niño (Nogales, 1994).

1.7.2. ETIOLOGÍA

La TBC en el hombre está producida por *Mycobacterium tuberculosis* (prácticamente todos los casos en los países desarrollados) (AAP, 2003; Starke, 1997).

Las micobacterias son bacilos débilmente grampositivos, de 1 a 5 µm de longitud, inmóviles, pleomórficos, aerobios obligados. Algunos se agrupan en cadenas y otros en racimos. Existen especies patógenas y otras son saprófitas.

La característica distintiva de las micobacterias es su ácido-resistencia.

1.7.3. EPIDEMIOLOGÍA

La TBC una enfermedad de distribución mundial (Starke y Smith, 1998).

La transmisión de la TBC es de persona a persona por las *gotitas de Flügge* cargadas con BK. La fuente más frecuente de infección para los niños es un adolescente o adulto de su ámbito más cercano.

Factores tales como la pobreza, hacinamiento, malnutrición, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, especialmente la secundaria a infección por VIH, factores genéticos,

la juventud y determinadas infecciones víricas como el sarampión y la gripe favorecen la infección y la enfermedad tuberculosa.

El paso de infección a enfermedad tuberculosa se da con mayor frecuencia en niños, sobre todo en lactantes y adolescentes. De hecho, los niños menores de 4 años tienen con mayor frecuencia formas graves de TBC, como TBC miliar y meningitis TBC (Starke y Smith, 1998).

Meningitis

La MT es una forma de enfermedad poco frecuente, pero no rara. En España la prevalencia de la MT infantil ha descendido de forma progresiva y considerable a lo largo de los últimos 30 años. No obstante, en la última década la infección VIH ha actuado como factor favorecedor de la reaparición de la infección tuberculosa.

La MT se estima que ocurre en una de cada 300 infecciones no tratadas. El 95% de casos se dan en la infancia (Nogales, 1994). Afecta fundamentalmente a los niños de 1 a 5 años. Prácticamente no existen casos en niños menores de 4 meses. La incidencia de la MT es máxima en tres periodos: antes de los 4 años, adolescencia y en el anciano. No presenta diferencias en cuanto al sexo. Se da más frecuentemente en primavera.

Afecta con cierta preponderancia a niños neuropáticos, o con antecedentes de otras enfermedades neurológicas (convulsiones, poliomielitis).

1.7.4. PATOGENIA

En más del 95% de los casos en niños la puerta de entrada es el pulmón; desde la lesión pulmonar directamente o a través de los ganglios y vasos linfáticos los BK pasan al torrente circulatorio; de la sangre van en primer lugar al pulmón (*TBC miliar)* y posteriormente a la circulación general desde donde se produce la siembra en otros órganos tales como meninges, huesos, articulaciones, riñones, etc.

Los BK llegan a la corteza cerebral en forma de focos metastásicos que forman granulomas; estos al aumentar de tamaño constituyen focos caseosos, que alcanzan y se rompen en las meninges produciendo la MT (De Juan, 2001). Más rara vez los focos tuberculosos que han llegado al SNC por diseminación hematógena liberan bacilos y material caseoso en el líquido ventricular dando lugar a una *meningitis TBC aguda fulminante.*

1.7.5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La meningitis TBC surge de un foco caseoso, a menudo uno muy pequeño, situado en el cerebro o las meninges. En un momento dado, el foco caseoso descarga bacilos tuberculosos directamente en el ESA. El grueso exudado gelatinoso se extiende por las redes de la pia-aracnoides del cerebro, donde infiltra las paredes de arterias y venas meningeas, produciendo inflamación, caseificación y obstrucción, y se extiende a lo largo de pequeños vasos hacia el córtex, ocluyéndolos y produciendo infartos. Este mismo exudado interfiere con el flujo normal del LCR tanto dentro como fuera del sistema ventricular produciendo hidrocefalia, tanto comunicante como obstructiva.

En la MT la mayor afectación se observa en los alrededores del tronco cerebral. Es típicamente una meningitis de la base del cerebro (Nogales, 1994). La predilección del exudado por localizarse en la base del cerebro implica la frecuente afectación del III, VI y VII par craneal y el quiasma óptico.

Esta combinación de hechos causan los devastadores efectos que a menudo resultan de la meningitis TBC.

1.7.6. CLÍNICA

Generalmente aparece entre 2 y 6 meses tras la infección inicial, esto es, estando activo el complejo primario y acompaña a la TBC miliar en aproximadamente el 50% de los casos (Starke y Smith, 1998).

El principio de la MT suele ser gradual, ocurriendo habitualmente en unas 3 semanas, y en algunos casos parece estar desencadenado por una infección vírica, una caída o un traumatismo craneoencefálico. A veces, el inicio es brusco, con una convulsión (Starke y Smith, 1998). Esta progresión rápida es más frecuente en lactantes (Muñoz y Starke, 2004).

El curso suele dividirse en 3 estadíos:

a) Periodo inicial o prodrómico. Se denomina fase de irritación sensitiva y sensorial dado que existe una gran hiperestesia generalizada y trastornos de la visión y audición. Uno de los rasgos más distintivos de este periodo es el cambio de carácter del niño que se vuelve triste e irritable. También existe anorexia, apatía y algo de fiebre. Un 20% de los pacientes puede presentar infecciones del tracto respiratorio superior. Su duración es de 1-2 semanas.

La radiografía de tórax puede evidenciar este complejo primario y, frecuentemente, diseminación miliar.

b) Periodo de estado o meníngeo. Llamado también fase de parálisis sensitiva y sensorial y de irritación motora. En él aparecen signos de aumento de la PIC y daño cerebral.

Cursa con un síndrome meníngeo florido. Existe fiebre (100%) (De Juan, 2001), cefalea muy intensa (80%), vómitos incoercibles y constantes, estreñimiento rebelde, signos meníngeos (rigidez de nuca, intenso envaramiento de tronco, Kerning y Brudzinsky positivos, opistótonos, posición en gatillo de fusil, vientre excavado) (Nogales, 1994), etc. El dermografismo positivo es muy manifiesto. Los reflejos aparecen exaltados pero de manera asimétrica. Por las lesiones y disfunción encefálica se observan irritabilidad, somnolencia, depresión del sensorio, desorientación, dificultad para hablar y el estado de conciencia tiende al letargo o coma. Frecuentemente hay parálisis de pares craneales (especialmente VI -estrabismo convergente-, más raramente III y VII -ptosis palpebral-), midriasis, anisocoria, reacción pupilar perezosa, convulsiones tónicas o clónicas, focales o generalizadas, alteraciones de la marcha, movimientos masticatorios y movimientos atetoides de extremidades. Asimismo se observan alteraciones vasomotoras, bradicardia, etc. La presencia de bostezos es indicativa de hipoxia cerebral. Con frecuencia se presenta el denominado *grito meníngeo*, de aparición brusca, aparentemente inmotivado, como signo de gravedad. Se ha atribuido a la intensidad de las cefaleas (Nogales, 1994).

Estos síntomas pueden ser acentuados por el edema cerebral secundario a la hiponatremia que se produce como consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de ADH y que frecuentemente presentan estos enfermos. Esta fase dura aproximadamente una semana. Si no se ha hecho el diagnóstico o no se obtiene una respuesta al tratamiento, se pasa al siguiente estadío.

En el **lactante** los signos meníngeos son poco evidentes; el dato más llamativo es la fontanela hipertensa y abombada, visible incluso cuando los vómitos y la falta de alimentación ocasionan una deshidratación. El estrabismo es muy frecuente, así como las convulsiones. Con mayor frecuencia que en otras edades se observan formas hipersómnicas (el sueño es el primer y más llamativo síntoma) y eclámpticas (predominan las convulsiones) (Nogales, 1994).

c)Periodo terminal o de coma. Se denomina también fase de parálisis sensitiva, sensorial y motora. Se caracteriza por la presencia de signos de afectación neurológica grave con opistótonos, rigidez de descerebración, conductas atávicas como el chupeteo, trastornos del ritmo respiratorio, hemiparesia, parálisis de pares craneales con aumento del estrabismo, abolición del reflejo fotomotor, respiración pupilar (fenómeno por el que las pupilas se contraen y dilatan sincrónicamente con la respiración), coma profundo, pulso irregular y

elevación de la fiebre. A veces hay convulsiones y edema de papila. Finalmente el niño entra en coma irreversible falleciendo por parada respiratoria, bradicardia extrema o hipotermia.

En ocasiones hay formas de evolución muy rápida y en el curso de pocas horas se pasa del primer estadío al tercero, lo cual plantea enormes dificultades diagnósticas, y aun instaurando un tratamiento adecuado precoz se trata de formas especialmente graves que conducen a la muerte o dejan graves secuelas neurológicas.

1.7.7. DIAGNÓSTICO

1.7.7.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Se basa en el conocimiento del cuadro clínico típico y en los factores predisponentes y antecedentes tuberculosos del enfermo y su familia.

Muchas veces, el diagnóstico de MT se produce en niños que previamente no habían sido identificados como enfermos tuberculosos. La historia familiar de TBC a menudo es negativa, debido a que el periodo de incubación de la meningitis es corto y lo más probable es que el adulto tuberculoso aun no haya sido descubierto.

1.7.7.2. ANÁLISIS DEL LCR

a) Aspecto. Por lo general claro y transparente, aunque algunas veces aparece ligeramente opalescente, pero nunca tiene aspecto turbio o purulento. Cuando el líquido se deja en reposo se constituye el llamado retículo fibrinoso o retículo en tela de araña, típico de la MT, aunque más raramente también lo presentan algunas meningitis víricas (Nogales, 1994).

b) Análisis citoquímico. El LCR contiene de 50 a 500 leucocitos/mm^3, llegando muy raramente a 1.000 células/mm^3, con predominio de PMN al inicio y de linfocitos posteriormente. El contenido de proteínas puede ser normal al inicio, pero se eleva muy rápidamente a concentraciones muy altas, con un término medio de 0,80 a 1 g/L, pudiendo llegar hasta 5 g/L por hidrocefalia y bloqueo espinal (Muñoz y Starke, 2004; Nogales, 1994).

Los niveles de glucosa en LCR se encuentran, al principio del 2º estadío, en el límite bajo de la normalidad y descienden aproximadamente 5 mg al día; en el tercer estadío el nivel es muy bajo. Es característicamente menor de 40 mg/dL, aunque no suele bajar de 20 mg/dL (Muñoz y Starke, 2004; Starke, 1997). Es precisamente la concomitancia del aumento de linfocitos e hipoglucorraquia lo que permite diferenciar esta meningitis de la linfocitaria benigna. También están disminuidos los cloruros.

c) Análisis microbiológico

Examen directo. La investigación directa del BK en el LCR mediante *tinción de Ziehl-Neelsen* (se observan bacilos ácido-alcohol resistentes) suele fracasar en más del 50% de los casos, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico. Los bacilos tuberculosos en el LCR son escasos; por ello, rara vez la visión directa del frotis es útil en pediatría (De Juan, 2001).

Cultivo. La prueba diagnóstica concluyente es el aislamiento en cultivo de LCR del BK. *M. tuberculosis* puede crecer en medios clásicos cuyos principales ingredientes sean yema de huevo y glicerina (Lowenstein-Jensen, Dorset...).El cultivo suele presentar un porcentaje más alto de positividades (50-75% según series) pero dada la demora del resultado (de 3 a 6 semanas seguido de otras 2 a 4 semanas para obtener resultados de sensibilidad a drogas) tiene escaso interés práctico.

Los recientes avances en los métodos de laboratorio permiten cultivo, identificación y test de sensibilidad a drogas más rápido, gracias a un método automático radiométrico (utilizando ácido palmítico marcado con carbono-14) llamado BACTEC. Con él, el tiempo

para identificar y analizar la sensibilidad a drogas puede reducirse de 1 a 3 semanas (Starke y Smith, 1998). El método es rentable a partir de esputos, pero poco cuando se utilizan aspirados gástricos o muestras extrapulmonares (Nogales, 1994).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El método, que utiliza secuencias específicas de DNA como marcadores, está consiguiendo buenos resultados. Tiene una alta sensibilidad y permite hacer el diagnóstico rápido en el mismo día (De Juan, 2001).

La determinación de **ADA** (adenosín deaminasa), aunque no es específica, cuando es positiva contribuye al diagnóstico.

El análisis del LCR por la técnica de **ELISA** de Acs IgG frente a diversos Ags (Ag 5, Ag60) ha sido utilizado en algunos casos con variables resultados (Kashyap et al., 2004; Radhakrishnan et al., 1990).

Por otra parte, los análisis de polimorfismo genético con enzimas de restricción, útiles para evaluación epidemiológica, son caros y sólo al alcance de laboratorios de investigación y referencia (AAP, 2003).

1.7.7.3. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

a) Cultivo de jugo gástrico. Debe hacerse, no sólo para confirmar el diagnóstico, sino también para conocer la sensibilidad de los microorganismos a los tratamientos en caso de una evolución no satisfactoria.

b) Mantoux. Es positivo en sólo el 50-80% de los casos de MT según las series; su negatividad carece de valor, porque al tratarse de una forma grave de TBC, aparecida muchas veces después de enfermedades anergizantes, cursa a menudo con resultados negativos (Nogales, 1994).

c) Radiografía de tórax. En el 50-90% de los casos está alterada. Se puede encontrar un complejo primario, pero lo más frecuente es una adenopatía hiliar o una miliar (Muñoz y Starke, 2004). Según lo expuesto, no hay que olvidar que una imagen radiológica normal y un Mantoux negativo no excluyen el diagnóstico de MT.

d) TAC, RNM. Se recomienda realizar pruebas de imagen para demostrar la frecuente existencia de hidrocefalia aguda (78%) (De Juan, 2001) y su evolución con el tratamiento. Ambos métodos permiten la identificación y seguimiento de tuberculomas, infartos y vasculitis.

e) Fondo de ojo. La demostración de tubérculos coroideos de Bouchut es patognomónica, aunque la funduscopia puede ser normal o mostrar un edema de papila secundario a la HTIC (Muñoz y Starke, 2004).

f) EEG. Se caracteriza inicialmente por ondas lentas en las derivaciones posteriores. En la fase final aparece un trazado lento e irregular en todas las derivaciones (Nogales A 1994).

g) Hemograma. Suele ser anodino y la VSG muy a menudo está elevada, con arreglo al grado de actividad.

h) Bioquímica sanguínea. Se encuentra con frecuencia hiponatremia que está relacionada con el SSIADH.

1.7.8. PRONÓSTICO

El pronóstico de la MT está íntimamente relacionado con un diagnóstico y tratamiento precoz y con la edad del niño (Nogales, 1994). Antes de la utilización de la antibioterapia, todos los casos de MT evolucionaban de modo fatal en 3 o 4 semanas, mientras que hoy, un tratamiento adecuado en el primer estadío permite la supervivencia en casi todos los casos. Si se inicia durante el segundo estadío, la supervivencia es de un 75%. Si el tratamiento se da cuando el paciente ya está en coma, rara vez se recuperan del todo. En el mejor de los casos, la cifra global de mortalidad se sitúa alrededor del 5% (Nogales, 1994). Las cifras de evolución más desfavorable se incrementan si se consideran sólo los niños menores de 2 años (Palomeque et al., 1994).

No obstante, el retraso en el diagnóstico es un hecho habitual y el 77% de los pacientes según estudios (Palomeque et al., 1994), presentan una evolución de la enfermedad entre 5 y 15 días antes de hacer el diagnóstico de MT.

Otros factores de mal pronóstico son la existencia de convulsiones y las formas de evolución muy aguda.

1.7.9. SECUELAS

Las secuelas a largo plazo de MT son numerosas e incluyen hidrocefalia, ceguera, sordera, calcificaciones intracraneales, diabetes insípida, obesidad, paralisis cerebral, convulsiones y retraso mental (Muñoz y Starke, 2004).

1.7.10. TRATAMIENTO

Fármacos antituberculosos. Dada la dificultad de la confirmación bacteriológica en muchos casos y la evidente necesidad de una terapia urgente y correcta, se debe iniciar un tratamiento con tuberculostáticos ante toda meningitis que razonablemente parezca una MT a la espera de la confirmación definitiva.

El tratamiento específico es el de la tuberculosis más grave empleándose de entrada durante 2 meses estreptomicina (10 mg/kg), isoniacida (10 mg/kg), rifampicina (10 mg/kg), y pirazinamida (35 mg/kg). Tras estos 2 meses, seguir otros 10 meses con la asociación de isoniacida y rifampicina una vez al día. Isoniacida y rifampicina se administran habitualmente por vía oral y excepcionalmente parenteral, pirazinamida por vía oral y estreptomicina por vía parenteral (De Juan, 2001).

Pirazinamida es especialmente útil en la TBC meníngea, ya que alcanza mejores concentraciones en LCR que la estreptomicina o el etambutol (AAP, 2003).

Se deben realizar controles de transaminasas para detectar posibles manifestaciones de hepatitis tóxica provocada por isoniacida, rifampicina o pirazinamida. Asimismo si se utiliza etambutol se deberán realizar exámenes oftalmológicos a fin de detectar la aparición de neuritis óptica.

Corticoides. La utilización de los corticoides en el tratamiento de la TBC es muy discutido. Por una parte algunos autores refieren que existen indicios convincentes de que los corticoides disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo al reducir la vasculitis, la inflamación y en último término, la PIC (Muñoz y Starke, 2004; Nogales, 1994). Algún estudio en mayores de 14 años afirma que la utilización de dexametasona aumenta la supervivencia pero no disminuye la incidencia de secuelas graves (Thwaites, 2004). La duración de la corticoterapia es de 6-8 semanas con sucesiva disminución gradual (AAP, 2003).

Tratamiento de las complicaciones

a) En el caso de que exista un SSIADH se hará una restricción de líquidos.

b) Si se presentan convulsiones se tratarán mediante la administración de diazepam o rivotril por vía intravenosa o rectal. En caso de crisis convulsivas de repetición se puede utilizar fenitoína, teniendo en cuenta que la administración simultánea de isoniacida altera el metabolismo de la fenitoína por lo que se pueden alcanzar niveles tóxicos del mismo.

c) Durante los primeros días de tratamiento es útil seguir mediante TAC la evolución de la hidrocefalia inicial de tipo comunicante. A veces se logra el control de la misma mediante punciones lumbares repetidas, acetazolamida y perfusiones endovenosas de manitol. El fracaso de estas medidas requiere inicialmente drenaje ventricular externo y posteriormente derivación ventrículo-peritoneal. El tratamiento quirúrgico de la misma mejora el sensorio, la visión y el déficit neurológico. Un estudio defiende el tratamiento precoz con derivación ventrículo-peritoneal en pacientes que estén gravemente enfermos al ingreso.

d) Tuberculoma. Un fenómeno recientemente reconocido es la aparición y aumento de un tuberculoma intracraneal sintomático durante el tratamiento de una TBC meníngea, miliar o incluso pulmonar. Este fenómeno parece estar mediado inmunológicamente; suele responder a tratamiento con corticoides y no necesita un cambio en la quimioterapia antituberculosa (Starke y Smith, 1998).

e)Abceso cerebral tuberculoso. Requiere intervención quirúrgica además de tuberculostáticos (Starke y Smith, 1998).

Cuidado de soporte. El tratamiento complementario procurará corregir todas las condiciones de minusvalía orgánica que empeoren el curso de la enfermedad, en especial la malnutrición. Igualmente se dará tratamiento sintomático y, en su caso, rehabilitación física.

1.7.11. OTRAS FORMAS DE AFECTACIÓN NEUROLÓGICA TUBERCULOSA

Meningitis TBC serosa. Es poco frecuente (13% de 500 casos en la experiencia de Udani et al.,). Aparentemente se desarrolla cuando un foco tuberculoso próximo al ESA produce una reacción linfocitaria en dicho espacio sin la presencia de bacilos tuberculosos. En la era pre-antibiótica la meningitis serosa se distinguía de la verdadera MT debido a que la primera era la única forma no mortal de MT (Starke y Smith, 1998).

Leptomeningitis espinal tuberculosa. Ocurre con más frecuencia en niños mayores y adultos que en lactantes. Existe una elevada cifra de proteínas en el LCR espinal y a veces bloqueo total o parcial en la mielografía. El exudado puede rodear casi completamente la médula.

1.7.12. PROFILAXIS

Quimioprofilaxis. La profilaxis de la MT está íntimamente relacionada con la prevención de la infección y de la enfermedad tuberculosa. La investigación de los contactos -realización de Mantoux, radiografía de tórax y exploración física- a las personas del entorno del caso sospechoso de TBC es la actividad más importante a realizar en una comunidad para prevenir la TBC en niños (Starke y Smith, 1998).

Vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La BCG es una vacuna de bacilos vivos elaborada a parir de cepas atenuadas de *M. bovis*. En la actualidad se utiliza en más de 100 países, principalmente en lactantes, en un intento de prevenir la enfermedad diseminada y

otros procesos potencialmente mortales. Sin embargo, la BCG no previene la infección por *M. tuberculosis*. La eficacia de las diferentes vacunas parece ser muy variable (AAP, 2003).

Un metaanálisis reciente de los estudios publicados sobre la vacuna BCG sugirió que esta proporciona una eficacia del 50% para prevenir la TBC pulmonar en adultos y niños. El efecto protector de la TBC diseminada y meníngea parece ser un poco más alto, con prevención en el 50-80% de los casos (Muñoz y Starke, 2004).

En nuestro país las recomendaciones del Grupo de trabajo sobre tuberculosis, Consenso Nacional para el control de la TBC en España, indican que la vacunación con BCG no está justificada de forma sistemática y que debería restringirse en cuanto a la edad pediátrica a niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles (Muñiz y De Aristegui, 2004).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GENERALES

Analizar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de todas las meningitis diagnosticadas en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre 1989 y 2004, de forma que nuestro estudio permita mejorar la práctica clínica en cuanto al diagnóstico, las recomendaciones de protocolos asistenciales y la prevención de la enfermedad.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Analizar la tasa de ingresos por diferentes tipos de meningitis en los últimos dieciséis años, observando las variaciones existentes durante este periodo, y su distribución estacional.

b) Analizar la evolución de la frecuencia relativa según agentes patógenos y su relación con las campañas de vacunación y con las modificaciones del calendario vacunal de la Comunidad Valenciana.

c) Describir la distribución por grupos de edad y sexo de los diferentes tipos de meningitis.

d) Describir las correlaciones entre las diferentes causas etiológicas de las meningitis y sus manifestaciones clínicas, complicaciones, mortalidad y secuelas.

e) Analizar las características del LCR según los distintos tipos de meningitis, que ayuden a establecer un diagnóstico precoz preciso.

f) Evaluar la sensibilidad de los distintos métodos microbiológicos en el diagnóstico de la meningitis y estudiar en qué medida el tratamiento previo con antibióticos influye en los resultados de estos análisis.

g) Analizar la posible aparición de resistencias a los antibióticos de uso habitual en el tratamiento de las meningitis durante el periodo de estudio.

h) Valorar el diagnóstico en los últimos años de meningitis vírica por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivo de virus del LCR.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES

El grupo de estudio está constituido por 489 niños (322 V/ 167 H) de edad entre un mes y 16 años ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia por meningitis (síndrome meníngeo mas pleocitosis en el LCR), desde enero de 1989 a diciembre de 2004, ambos inclusive.

Se excluyen niños con enfermedades crónicas, enfermos con malformaciones congénitas, afecciones neurológicas previas, inmunodeficiencias, neoplasias, traumatismos craneoencefálicos y niños sometidos a tratamiento corticoideo o inmunosupresor.

El Hospital Clínico de Valencia atiende a una población de 324.714 htes. de los cuales 44.979 son menores de 16 años, según datos de la memoria del Hospital Clínico de 2003, y es hospital de referencia de los hospitales comarcales de Gandía y Sagunto. No obstante, es difícil precisar la población de niños que atiende nuestro hospital; dada la libertad de elección de centro por parte de la familia y la existencia únicamente de dos unidades de cuidados intensivos en la provincia de Valencia, una de ellas en nuestro centro, en realidad recibimos con frecuencia pacientes derivados de otros centros como los de los hospitales Dr. Peset, La Ribera y Denia (Memoria Hospital Clínico Universitario de Valencia 2003).

3.1.1. CLASIFICACIÓN

Los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos:

A) Según etiología:

I) Meningitis bacteriana por *N. meningitidis*.

Se consideraron como tal, a efectos del estudio, las siguientes posibilidades:

1. Niños con meningitis e identificación de *N. meningitidis* o sus Ags (por EMD con diplococos GN, aislamiento del microorganismo por cultivo en sangre o LCR o detección de Ags capsulares).
2. Niños con púrpura fulminante e identificación de *N. meningitidis* o sus Ags (por EMD con diplococos GN, aislamiento de microorganismo por cultivo en sangre o LCR o detección de Ags capsulares).
3. Niños con púrpura fulminante sugestiva de sepsis meningocócica sin identificación de microorganismo.

En el caso de identificación de serogrupo, se dividieron los subgrupos: **serogrupo B, serogrupo C y serogrupo no identificado**.

II) Meningitis bacteriana por *Hi*b

Niños con meningitis e identificación de *Hi*b o sus Ags (por EMD con cocobacilos GN, aislamiento del microorganismo por cultivo en sangre o LCR o detección de Ags capsulares).

III) Meningitis bacteriana por *S. pneumoniae*

Niños con meningitis e identificación de *S. pneumoniae* o sus Ags (por EMD con diplococos GP, aislamiento del microorganismo por cultivo en sangre o LCR o detección de Ags capsulares).

IV) Meningitis bacteriana de otra etiología.

Niños con meningitis e identificación de otras bacterias distintas de los 3 microorganismos más habituales: *E. coli, Listeria, Salmonella, Pseudomonas*, etc por EMD, aislamiento del microorganismo por cultivo en sangre ó LCR.

V) Meningitis bacteriana sin aislamiento de microorganismo (MBSI).

LCR compatible con meningitis bacteriana(*), pero sin aislamiento de microorganismo en el cultivo de LCR, hemocultivo, tinción de Gram ni Ag capsulares.
(*) pleocitosis = 100 células con > del 60% de PMN (Puga y Ruvinski, 1997).

VI) Meningitis linfocitaria benigna (MLB).

En este apartado incluimos:

1.Meningitis con identificación de virus por cultivo o PCR en LCR o en heces.
2.Meningitis sin identificación de virus pero con LCR compatible con meningitis aséptica: pleocitosis <100 células ó = 100 con = del 60% de PMN y sin descenso importante de la glucorraquia (=50 % de la glucemia).

VII) Meningitis tuberculosa.

Se incluyen:

1.Identificación de BK en LCR mediante tinción de Ziehl-Neelsen, por PCR o aislamiento en cultivo.
2.Meningitis linfocitaria con importante descenso de la glucorraquia y/o Mantoux positivo y/o radiografía de tórax de complejo primario o miliar.

B) <u>Según grupos de edad</u>:

a) Lactantes de 1 – 2 meses.
b) Niños de 3 meses - 23 meses.
c) Preescolares: 2 – 5 años.
d) Escolares y adolescentes: 6 - 15 años.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. DATOS CLÍNICOS

Generados por la asistencia clínica de urgencia y de seguimiento en los servicios de urgencias, sala de lactantes, sala de infecciosos y unidad de cuidados intensivos pediátricos, con soporte documental: historia clínica pediátrica orientada por problemas del Hospital Clínico (Historia Weed).

3.2.2. DATOS COMPLEMENTARIOS

Ante la sospecha clínica de meningitis se realizó: estudio citoquímico y microbiológico del LCR, estudio virológico de heces, hemocultivo, antigenuria, hematimetría y ECG y ocasionalmente pruebas de imagen.

3.2.2.1. ESTUDIO DEL LCR

3.2.2.1.1. OBTENCIÓN DEL LCR. PUNCIÓN LUMBAR

El material utilizado fue equipo estéril, aguja de punción lumbar de calibres 20G a 22G y tubos estériles para recogida de muestras (mínimo 3).

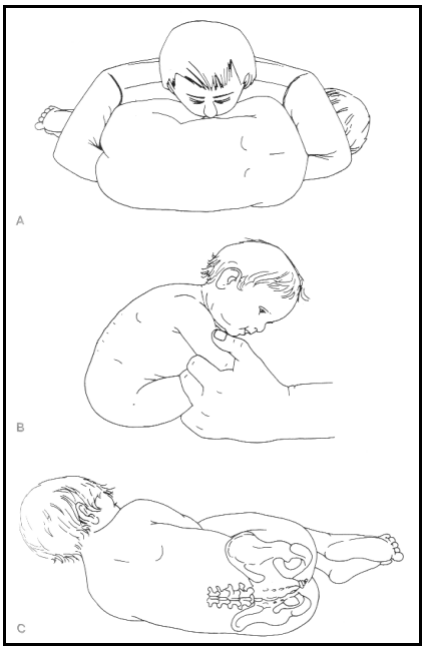


Figura 7. Técnica de la punción lumbar. Según Pastor y Cruz, 1995

Se colocó al niño sobre la camilla en decúbito lateral izquierdo, la espalda en el borde de la camilla, hombros y pelvis perpendiculares al suelo y máxima flexión de cuelo, caderas y rodillas. Una posición alternativa fue la sedestación, que se utiliza más

en niños mayores. Se realizó asepsia amplia de la zona lumbar, hasta ambas espinas iliacas, utilizando una torunda de algodón empapada con antiséptico y frotando desde el centro a la periferia. Se colocó el campo estéril entre el enfermo y la camilla. Para localizar el espacio intervertebral adecuado, se trazó una linea imaginaria, perpendicular al eje longitudinal del niño, que une ambas espinas iliacas postero-superiores. A ese nivel se encuentra el espacio intervertebral L4-L5, entre las apófisis espinosas de dichas vértebras (la médula espinal termina a nivel de L2) (Barson, 1970).

Se introdujo una aguja con fiador, con el bisel hacia arriba, en dicho espacio intervertebral, bordeando el límite inferior de la apófisis espinosa superior, orientando la aguja aproximadamente 10º en dirección cefálica (Muñoz, 1996).

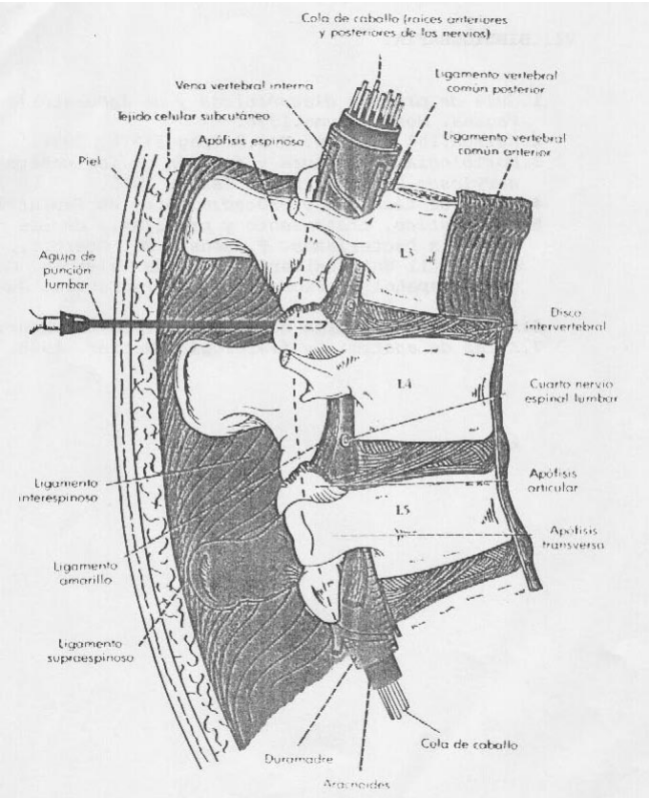


Figura 8. Corte sagital de la columna lumbar en flexión. Según Collins , 1998.

En el niño pequeño se tuvieron en cuenta dos peculiaridades:

a) El SNC tiene un crecimiento más lento que el esqueleto, en consecuencia la médula espinal y el saco subdural “se quedan altos” respecto a la columna vertebral por lo que en el lactante pequeño se practicó la PL uno o dos espacios intervertebrales por encima del indicado.

b) Hasta que el niño no adquiere la bipedestación las apófisis espinosas son perpendiculares al eje vertebral. Por ello en estas edades se introdujo la aguja perpendicularmente a la piel (Asensi et al., 1998).

En cualquier caso la aguja atravesó piel, tejido subcutaneo y ligamento interespinoso llegando al saco subdural. Al atravesar la duramadre el típico chasquido

indicó la posición correcta (es el momento en que la aguja entra en el ESA); entonces se retiró el fiador salió el LCR. Se extrajeron al menos 3 ml de LCR (Bonadio, 1992).Tras recoger el LCR, se introdujo de nuevo el fiador y se retiró rápidamente la aguja. Se aplicó solución analgésica y antiséptica a la zona. Si la técnica había sido correcta no salió nada de sangre; en caso de que el líquido aparecía teñido de rojo, se dejaron caer las primeras gotas para comprobar que el LCR iba aclarándose, lo que indicó el defecto de la técnica (punción traumática). En caso de salida de LCR hemorrágico se pinchó un espacio intervertebral por encima del indicado (L3-L4).

Se recogieron 3 tubos: el primero para estudio citoquímico, el segundo para cultivo bacteriano y el tercero para análisis de virus.

3.2.2.1.2. ANÁLISIS CITOQUÍMICO DEL LCR

El análisis citoquímico del LCR se llevó a cabo en los primeros 30 minutos tras la PL, debido a que la lisis de las células sanguíneas comienza precozmente.

a) Aspecto macroscópico. Inicialmente se valoró si se trataba de un líquido claro y transparente, turbio o francamente purulento.

Si el aspecto era hemorrágico o xantocrómico (amarillento) podía deberse a PL traumática (20% de todas según algunos autores), pero hubo que descartar la posibilidad de una hemorragia previa a la PL (Asensi et al., 1998). Para ello se centrifugó y examinó el sobrenadante de la muestra centrifugada; debido a que la lisis de glóbulos rojos tarda 4 horas en producirse, si el aspecto macroscópico se debía a PL traumática, el sobrenadante era ser cristalino, y si se trataba de una hemorragia subaracnoidea previa a la PL, el sobrenadante era xantocrómico por la presencia de pigmentos como la oxihemoglobina, methemoglobina y bilirrubina procedentes de la lisis de glóbulos rojos (Bonadio, 1992).

La xantocromía también puede ser causada por aumento de la concentración de proteínas o presencia de bilirrubina.

b) Recuento celular. El recuento de leucocitos y hematíes se realizó en una cámara de Fuchs-Rosenthal. Esta cámara sigue un patrón en el que existen áreas limitadas por triples líneas, cada una de las cuales está subdividida en 16 cuadrados de 1 mm^2. Cada celda tiene 0,2 mm de profundidad.

Inicialmente se colocó una gota del LCR en cada celda de la cámara. Se dejó reposar unos minutos y se contaron las células existentes en un área:

- Si se observaron pocas células se contaron 5 cuadrados de 1 x 1 mm.
- Si existían muchas células se contó 1 cuadrado y se multiplicó por 5.

El resultado obtenido fue el número de células/mcL.

Cámara de Fuchs-Rosenthal

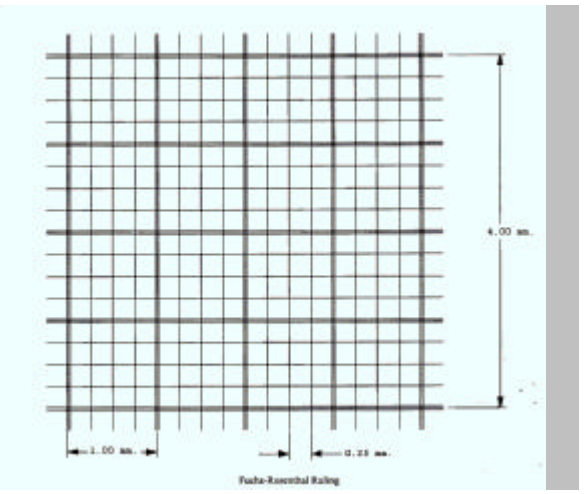


Figura 9. Cámara de Fuchs-Rosenthal

c) Determinación de glucosa. Se realizó mediante autoanalizador (González de Buitrago, 2004). El que se utilizó en nuestro laboratorio fue el sistema químico clínico Dimension® de Dade Behring Inc. El método para la determinación in vitro de la glucosa se basa en la mezcla de glucosa con un reactivo que contiene adenosina-5'-trifosfato (ATP), hexoquinasa (HK), magnesio (Mg^{++}), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-P-DHG). Al mezclarlo se produjo la siguiente reacción:

$$\text{Glucosa} + \text{ATP} \xrightarrow[Mg^{++}]{HK} \text{Glucosa-6-fosfato} + \text{ADP}$$

$$\text{Glucosa-6-fosfato} + \text{NAD}^{+} \xrightarrow{\text{G-6-P-DHG}} \text{6-fosfogluconato} + \text{NADH} + \text{H}^{+}$$

De este modo, un mol de NAD se redujo a un mol de NADH por cada mol de glucosa presente. La absorbancia debida a NADH (y, por lo tanto, la concentración de glucosa), se determinó mediante una técnica de punto final bicromática (340 y 383 nm).

d) Determinación de proteínas. Reacción de Pandy. Para la determinación de proteínas se utilizó el método fotométrico empleado por el sistema de química clínica Dimension® XPand de Dade Behring Inc. El reactivo contiene rojo de pirogalol y molibdeno. La proteína de la muestra reaccionó con este complejo, para formar un complejo de color púrpura-azulado de Mo-RP-proteína, que absorbe a 600 nm. La absorbancia a 600 nm es directamente proporcional a la concentración de proteína en la muestra.

La Reacción de Pandy (fenol a saturación), determina el aumento de globulinas en LCR. Para ello se mezcló una gota de LCR con reactivo de Pandy (ácido fénico) y se

observó si no cambiaba de aspecto (reacción negativa) o se enturbiaba. El grado de opacidad se clasificó de + a ++++ .

e) Determinación de cloro. Electrodo selectivo. Se utilizó el sistema químico clínico Dimension® de Dade Behring Inc. El Cl se determinó mediante un proceso indirecto que se aplicó para desarrollar un potencial eléctrico proporcional a la actividad del ión en la muestra. El potencial eléctrico generado en la muestra se comparó con el potencial eléctrico generado en una solución estándar, y la concentración del ión se calculó mediante una ecuación matemática (ecuación de Nernst).

3.2.2.1.2. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DEL LCR

1. Obtención de muestras. El LCR, tras la PL, se recogió en 3 tubos estériles, como mínimo 1 ml en cada tubo, sin conservante, con tapón de rosca. Para estudio de virus se recogieron entre 1 y 2 ml y para hongos y micobacterias 2 ml adicionales respectivamente.

2.Transporte. Los tubos se transportaron en mano al laboratorio de Microbiología. Esto se realizó inmediatamente, para evitar la lisis que ocurre en menos de 1 hora de alguno de los agentes etiológicos como *S. pneumoniae*. El transporte de los tubos para estudio de bacterias se realizó a temperatura ambiente (no se refrigeran, pues se puede afectar la viabilidad de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*). Por el contrario, las muestras para el estudio de virus se enviaron en hielo, y si el estudio se retrasó más de 24 horas, se conservó a –70ºC.

3. Procesamiento de muestras

a) Análisis macroscópico: inicialmente se observaron y anotaron las características de la muestra : líquido transparente, turbio, hemático, etc.

b) En los casos en que se solicitó estudio de micobacterias, se separó parte de la muestra en tubo estéril de cristal y se guardó en nevera a 4ºC, para posterior estudio microbiológico.

c) Estudio bacteriológico: se centrifugó el líquido a 1.800 r.p.m. durante 5 minutos. Una vez centrifugado, se separó por un lado el sobrenadante y por otro el sedimento.

-Prueba de Pandy. Se efectuó colocando en un tubo de cristal estéril 1 ml de Reactivo de Pandy y sobre él se dejaron caer 2 ó 3 gotas de sobrenadante del LCR. Se observó la aparición o no de turbidez para indicar positividad o negatividad respectivamente.

A partir del sedimento se realizó:

-Visión directa. Se hicieron dos extensiones en portaobjetos y se tiñeron por el método de Gram (violeta de genciana, lugol, alcohol-acetona y fucsina diluida) y Azul de metileno si el estudio a realizar era cultivo bacteriológico. Si se trataba de un estudio de micobacterias se tiñó por el método de Gram y Ziehl-Neelsen (fucsina, alcohol-ácido clorhídrico y azul de metileno). Si en la visión directa se observaron formas bacterianas (diplococos GN, cocoBGN, diplococos GP), se realizó un antibiograma directo.

-Siembra (Cultivo). Se sembró por el método de agotamiento o de triple estría una gota del sobrenadante del LCR en una placa de agar chocolate y se incubó a 37ºC en estufa de CO_2 durante 48-72 horas.
Una vez vistas las tinciones, se añadió al sobrenadante una gota de caldo corazón-cerebro y se incubó en estufa de 37º C. Los cultivos se examinaron diariamente. Si aparecían crecimientos se identificaron los microorganismos y se realizó el antibiograma para cada uno de ellos. Si a las 72 horas no se apreciaba crecimiento se consideró el cultivo negativo. Si se sospechaba meningitis tuberculosa o fúngica se realizó una siembra en medio sólido de Lowenstein y medio líquido 12B Bactec (Middlebrook 7H12) y Sabouraud respectivamente.

d)Ags capsulares: se realizó una aglutinación con "Directigen" del laboratorio "Becton Dickinson". Contiene reactivos para detectar *N. meningitidis B/E. coli K1, H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis A/Y, N. meningitidis C/W135, S. pneumoniae* y *S. agalactiae*. En una tarjeta de fondo negro se colocó en cada círculo una gota de sobrenadante de LCR y una de reactivo (antisuero). Siempre con un control positivo y un control negativo. Se mezclaron cada par de gotas con una espátula y se mantuvieron en agitación durante 10 minutos. Se consideró la prueba positiva para uno de los Ags cuando apareció aglutinación en el control positivo y en alguno de los antisueros. Se consideró la prueba negativa cuando solo apareció aglutinación en el control positivo.

e) Estudio de virus: se separó parte de la muestra y se guardó en nevera para su posterior procesamiento.

- Cultivo de virus. Para Enterovirus. Se inoculó en células Vero y shell-vial con fibroblastos (MCR-5).

- Inicialmente se prepararon las líneas celulares para inocular los virus. Se trabajó en cabina de flujo laminar, pasando las células en dias alternos. Para pasar las células, primero se comprobaba que la monocapa estaba completamente formada (al microscopio se veían formas poliédricas).
Cuando la monocapa celular estaba formada, se retiraba el medio que contenía el frasco por decantación. Se lavaba con PBS-rojo fenol estéril y se decantaba de nuevo. Posteriormente se añadía tripsina (TV). Se dejaba actuar un minuto y se observaba al microscopio cómo las células despegaban; luego se observaba cómo la capa de células se desprendía. Tras esto se añadía un poco de medio al 10%. Se agitaba para recoger las celulas tripsinizadas. Si había que montar tubos truncados, se pasaba parte del medio a un tubo estéril. Si no había que hacerlo, se eliminaba una parte del medio.
Para el montaje de tubos truncados se preparaba en un tubo cónico grande 8 ml de medio al 10% y 2 ml de células tripsinizadas. Se procedía al recuento de células para ajustar a 150.000/mL. Con esta mezcla se rellenaban 5 tubos truncados, y se dejaban en estufa de CO_2 durante 24 horas para formar la monocapa celular.

- Inoculación. Se realizaba cuando la monocapa en los tubos estaba formada. Para ello: se decantaba, se lavaba con PBS, se introducían 3-4 gotas (200 microlitros), se incubaba una hora y se añadía medio al 2%, incubando en estufa de CO_2.
Se realizaba observación diaria de los cultivos. Si se observaba efecto citopático se realizaba la inmunofluorescencia con los antisueros específicos correspondientes. Si no se observaba efecto citopático se cambiaba el medio al 2%. El cultivo se mantuvo 7 días. A las muestras de LCR se les hizo un inmunofluorescencia de enterovirus a los 7 días, aunque no se hubiera observado efecto citopático.

- PCR de virus.

Enterovirus. Comenzó a realizarse en el año 2000. Inicialmente se estudiaban en nuestro hospital con un método del laboratorio Roche. A partir de 2003 con Comédica (Palex). Desde 2004 las muestras se enviaron al laboratorio del Centro Nacional de Majadahonda.

3.2.2.2. ESTUDIO VIROLÓGICO DE HECES. DETECCIÓN DE ENTEROVIRUS

1. Obtención y transporte. Se colocaba una pequeña cantidad de heces en medio de transporte de virus. Composición del medio de transporte: 425 mL de solución de Hanks en agua bidestilada al 85%, al que se añade suero bovino fetal al 10% (50 mL), solución de bicarbonato sódico al 4,4% (12 mL), penicilina (200 U/mL), estreptomicina (200 mcg/mL) y fungizona (5 mcg/mL).
2. Cultivo. Antes de inocularlas en células Vero, shell-vial con fibroblastos (MRC-5) se filtraron con tubos SPIN-X, centrifugando 3 minutos. Se buscaron enterovirus.

3.2.2.3. HEMOCULTIVO

1. Obtención de muestras. La sangre se recogió en una botella de aerobios para incubar en el BACTEC 9000 (Becton-Dickinson).

2. Introducción en el incubador. Se introdujo la botella en estufa BACTEC donde permaneció un máximo de 7 días.

3. Procesamiento de hemocultivos.

- Hemocultivos negativos.

A los 2 días: si el hemocultivo fue negativo a los 2 días, se emitió un informe preliminar en el que se indicaba que el hemocultivo era negativo a las 48 horas y que proseguía su estudio.

A los 7 días: si el si el hemocultivo fue negativo a los 7 días, se emitió un informe final y se consideró finalizado su estudio. Estas botellas fueron extraídas de la estufa BACTEC. Se pincharon (pase ciego), se sembraron en media placa de agar chocolate y se incubaron en estufa de CO_2 durante 24 horas, tras las cuales se comprobó si había habido crecimiento en la placa; en caso de haberlo se trabajaron las colonias crecidas.

- Hemocultivos positivos.

A lo largo de las 24 horas del día, cuando la estufa del BACTEC avisaba de la existencia de un hemocultivo positivo, se extraía la botella, se pinchaba con una jeringuilla y se realizaba una tinción de gram, emitiendo luego un informe y avisando por teléfono inmediatamente al médico peticionario.

A todos los hemocultivos positivos se les sembró en una placa de agar chocolate por el método de agotamiento o 3 estrías, y dependiendo de la morfología visualizada en el gram, se le añadió:

- Si eran streptococos: una placa de agar sangre o sangre nalidíxico.
- Si eran BGN: una placa de McConckey.
- Si eran levaduras: una placa de Sabouraud-cloranfenicol.

A la primera botella positiva de cada paciente en la que se visualizó en el gram un microorganismo aún no informado, se le hizo un antibiograma que se sembró en:

- Müeller-Hinton: si eran estafilococos o BGN.
- Agar sangre: si eran estreptococos o corinebacterias.
- Agar chocolate: si eran diplococos GN.
- Medio *Haemophilus*: si eran cocobacilos GN.

y se incubaron 24 horas en estufa.

3.2.2.4. ESTUDIO DE ORINA: Detección del Ag de neumococo.

Se usó el test de Binax NOW que detecta Ags solubles de *S. pneumoniae* en orina mediante una inmunocromatografía de membrana. Acs de conejo anti- *S. pneumoniae* están adsorbidos a una membrana de nitrocelulosa. Adheridos como una segunda banda a la misma membrana hay Acs anti-Ac de conejo que forman la línea control. Si la orina del paciente tenía Ags de neumococo se unía a los Acs de conejo y se apreciaba la formación de una segunda línea a los 15 minutos.

3.2.2.5. HEMATIMETRÍA

Recuento y fórmula leucocitaria, Hb y hematocrito. Se realizaron en hematómetro ADVIA 120 de Bayer.

Indice de Quick, tiempo de protrombina e INR. Para su determinación se utilizó un coagulómetro CA 1500 de Dade Behring Inc.

Glucosa en sangre. Se utilizó el mismo método que para determinar glucosa en LCR (ver más arriba).

PCR. Se empleó el sistema de química clínica Dimension® Xpand de Dade Behring Inc. Este método es un inmunoensayo turbidimétrico que utiliza partículas de látex. Las partículas de látex, que están recubiertas con un anticuerpo anti-Proteína C-Reactiva (AbPR), se agregan en presencia de la PCR de la muestra. El aumento de la turbidez que acompaña a la reacción es proporcional a la concentración de PCR. La concentración se determina mediante una función matemática.

PCR + AbPR $\longrightarrow$ Agregado (absorbe a 340 nm).

3.2.2.6. EEG

3.2.2.6. OTRAS PRUEBAS

Según la situación clínica de cada niño se realizó: fondo de ojo, ecografía transfontanelar, TAC, RNM, Mantoux , pruebas auditivas, ECG, etc.

3.2.3. RECUPERACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva de las siguientes fuentes:

- Archivo Central de Historias Clínicas del Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- Registro de datos del Servicio de Pediatría del mismo hospital.
- Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

- Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública, para datos de comparación de la evolución de los casos en el Hospital Clínico

3.2.3.1.VARIABLES ESTUDIADAS

Datos administrativos: Sexo, edad, mes y año del ingreso.

Datos anamnésicos:

- Antecedentes: prematuridad, tipo de lactancia, enfermedades previas, vacunación frente a *Hi*b, meningococo y neumococo, escolarización, número de hermanos.
- Enfermedad actual: administración previa de antibióticos, tipo de antibiótico y número de dosis administradas, tiempo de evolución de los síntomas, presencia de fiebre, cefalea, vómitos, irritabilidad, decaimiento, artralgias, convulsiones,

Datos de exploración clínica: constantes al ingreso (temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial), afectación del estado general, signo de Brudzinski, Kernig, rigidez de nuca, envaramiento de raquis, hipertensión de la fontanela, presencia de exantema y de otitis media aguda, tiempo de relleno capilar y valoración de Glasgow.

Estudios citoquímicos:

- Sangre: leucocitos, porcentajes de los diferentes tipos de leucocitos, hemoglobina, número de plaquetas, índice de Quick, glucemia.
- LCR: aspecto, número de células, tipo de células, determinación de glucosa, proteínas y cloro.

Estudios microbiológicos:

- Sangre: hemocultivo.
- LCR: con tinción de Gram, Ag capsulares, cultivo para bacterias y antibiogramas de los cultivos positivos (sensibilidad, resistencia intermedia o resistencia total a amoxicilina-clavulánico, ampicilina, penicilina, cefotaxima, cefuroxima, cloranfenicol, eritromocina, imipenem y rifampicina); cultivo y PCR para virus.
- Heces: estudio de virus en heces.

Estudios complementarios:

- Ecografía transfontanelar.
- TAC.
- EEG.

Tratamiento:

- Antibiótico utilizado, dosis y número de días.
- Utilización de corticoides, hemoderivados, drogas vasoactivas y ventilación mecánica.

Complicaciones: shock, coma, CID, convulsiones, SSIADH, hipertensión endocraneal.

Evolución: días de hospitalización, estancia o no en UCI y número de días, exitus.

Secuelas: convulsiones, cefalea, alteraciones en EEG, ataxia, retraso mental, hipoacusia, déficits visuales, alteraciones motoras, hidrocefalia y lesiones cutáneas.

Aunque de entrada se estudiaron todas estas variables, nos hemos limitado a incluir explícitamente en los resultados de la memoria las más relevantes.

3.2.3.2. ALMACENAMIENTO Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Ordenador: AMD Athlon (tm) XP 2800+. 2,16 GHz. 192 MB de RAM.

Programas: Windows 98 y XP. Microsoft Word 97 y 2000. Microsoft Access 97 y 2000. Microsoft Excel. SPSS 12.0.

Los datos se registraron en base de datos Access. Para el posterior análisis descriptivo, representación gráfica y análisis estadístico comparativo se utilizó el programa SPSS 12.0 para Windows.

El análisis estadístico se ha basado en:

- Exhaustiva descripción de los datos: numérica mediante el cálculo de porcentajes y medias; gráfica mediante diagramas de barras, de sectores e histogramas.
- Contrastes de homogeneidad por medio del test Chi-cuadrado de Pearson con el nivel de significación usual de $p = 0.05$. Cuando no se verificaron las hipótesis de aplicación del test Chi-cuadrado (i.e. tablas 2x2 ó cuando había más de un 20% de celdillas con una frecuencia esperada menor de 5), se utilizó en su lugar el test exacto de Fisher.
- Contrastes de igualdad de medias (en los casos en que las variables eran cuantitativas) por medio del test T de Student para medias independientes también con el nivel usual de significación. Cuando no se verificaron las hipótesis de aplicación del test T de Student (i.e. normalidad de las dos variables implicadas), se utilizó en su lugar el test no paramétrico equivalente: test U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

La expresión de los resultados la hemos realizado representando los datos de las tablas seguidos de la explicación de la mismas, y apoyados además por figuras, para facilitar una mejor comprensión visual de los datos.

4.1. DISTRIBUCIÓN GENERAL Y DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS ETIOLÓGICAS

Durante el periodo de estudio (16 años) se registraron en nuestro hospital un total de 489 casos de meningitis en niños de 1 mes a 16 años de edad. El 65,8 % fueron varones. La media de edad fue de 5,16 años (IC 95%, 4,8-5,5).

4.1.1. DATOS GENERALES DE TODAS LAS MENINGITIS

4.1.1.1. DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE ESTUDIO

En la tabla XXIV se recogen todas las meningitis que hemos estudiado, distribuídas según microorganismo causante y año en que se han producido. La distribución de los 489 casos no sigue un patrón uniforme a lo largo del estudio: existen cuatro picos de mayor incidencia, el primero en los años 1989-1990, el segundo en 1997, el tercero en 2000 y el último en 2002-2003.

	N. meningitidis	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*	*Otros*	*Total*
89	6	4	1	13	16	1	0	41
90	6	3	1	16	23	0	0	49
91	6	1	1	8	6	0	0	22
92	2	0	0	5	14	0	0	21
93	4	0	1	4	3	0	1	13
94	4	2	0	4	16	0	1	27
95	0	2	2	1	6	0	0	11
96	2	1	1	8	13	0	0	25
97	16	0	1	19	31	0	0	67
98	3	0	0	1	0	0	1	5
99	6	1	1	5	1	0	1	15
2000	11	0	0	24	33	0	1	69
2001	7	0	1	4	8	0	0	20
2002	4	0	4	9	32	0	0	49
2003	3	0	1	14	24	1	0	43
2004	0	0	1	7	4	0	0	12
Total	80	14	16	142	230	2	5	489

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas; Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla XXIV. Distribución de los casos según microorganismo y año

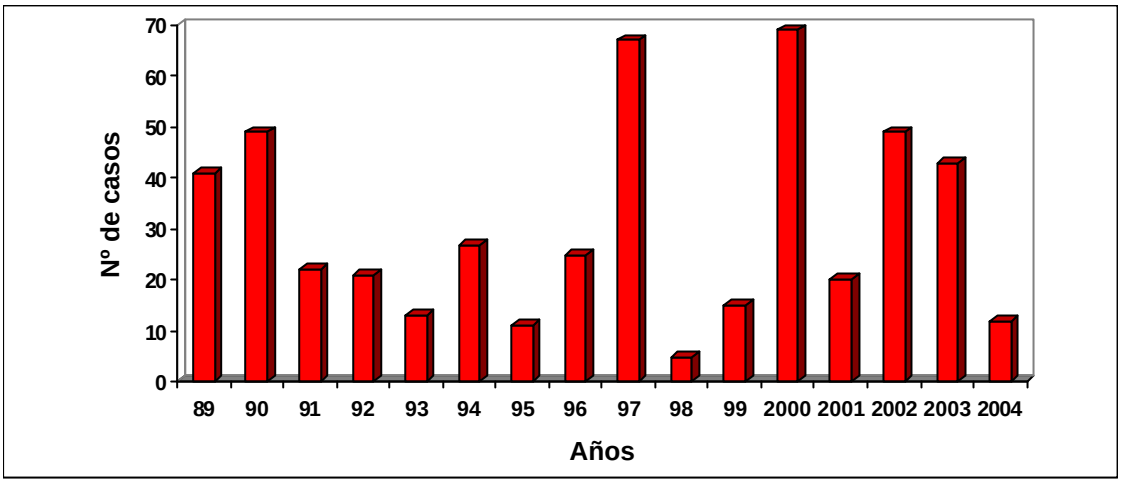
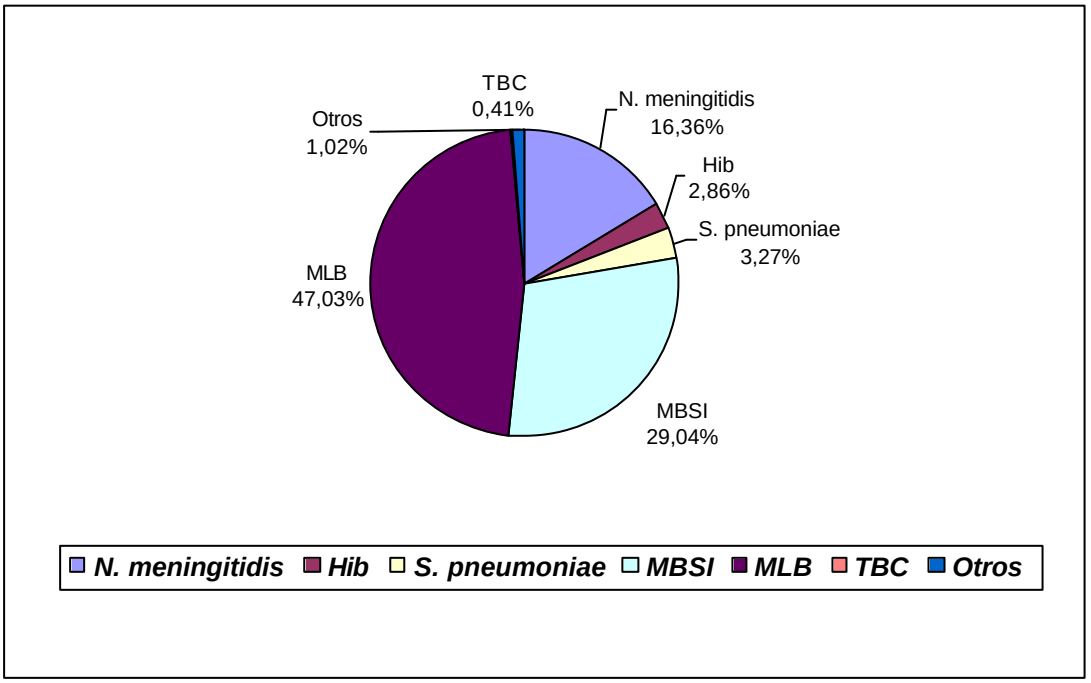


Figura 10. Distribución anual de las meningitis

4.1.1.2. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MICROORGANISMOS



MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas; Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Figura 11. Etiología de las meningitis

Como se aprecia en la tabla XXIV y figura 11, las meningitis más frecuentes en los 16 años de estudio fueron las linfocitarias benignas, con 230 casos (46,6%); 142 fueron presumiblemente bacterianas, aunque no se pudo precisar la etiología; *N. meningitidis* fue el agente responsable de 80 casos (16,2%); por *S. pneumoniae*, hubo 16 casos (3,2%) y por *Hi*b 14 casos (2,8%); 5 niños tuvieron meningitis bacterianas por otros microorganismos (1 por *Listeria monocytogenes*, 1 por *Staphylococcus coagulasa negativo*, 1 por *Salmonella*, 1 por *Escherichia coli* y 1 caso por *Streptococcus viridians*) y 2 fueron meningitis tuberculosas.

De los 115 casos de meningitis bacterianas en los que se identificó microorganismo, el más frecuentemente aislado fue *N. meningitidis* (69,5%), seguido de *S. pneumoniae* (13,9%) y de *Hi*b (12,1%). Esta proporción no se mantiene igual a lo largo de los años de estudio, pues como se aprecia en la tabla XXV, la distribución de bacterias productoras de meningitis varió según el periodo de estudio; aunque *N. meningitidis* se mantiene como microorganismo más frecuente a lo largo de los años, en los primeros años (1989-1997) el segundo fue *Hi*b y el tercero *S. pneumoniae*. A partir de 1997, la proporción entre *Hi*b y *S. pneumoniae* se invierte en favor del neumococo.

	1989-1996	**1997-2004**	**1989-2004**
1º	*N. meningitidis* (57,6%)	*N. meningitidis* (79,3%)	*N. meningitidis* (67,2%)
2º	*Hi*b (25%)	*S. pneumoniae* (14,2%)	*S. pneumoniae* (13,9%)
3º	*S. pneumoniae* (13,4%)	Otros (4,7%)	*Hi*b (12,1%)
4º	Otros (3,8%)	*Hi*b (1,5%)	Otros (4,3%)

Tabla XXV. Etiología de meningitis bacterianas. Distribución por periodos de estudio.

4.1.1.3. DISTRIBUCIÓN POR MESES DEL AÑO

	N. meningitidis	***Hi*b**	***S. pneumoniae***	***MBSI***	***MLB***	***TBC***	***Total***
Enero	7	0	1	9	16	0	33
Febrero	10	1	1	9	9	0	30
Marzo	11	3	1	14	18	0	47
Abril	7	1	1	12	19	0	40
Mayo	10	2	1	14	25	1	53
Junio	3	0	1	27	49	0	80
Julio	6	1	0	19	28	1	55
Agosto	7	2	1	4	12	0	26
Septiembre	3	0	1	4	10	0	18
Octubre	7	1	2	9	12	0	31
Noviembre	6	2	2	10	16	0	36
Diciembre	3	1	4	11	16	0	35

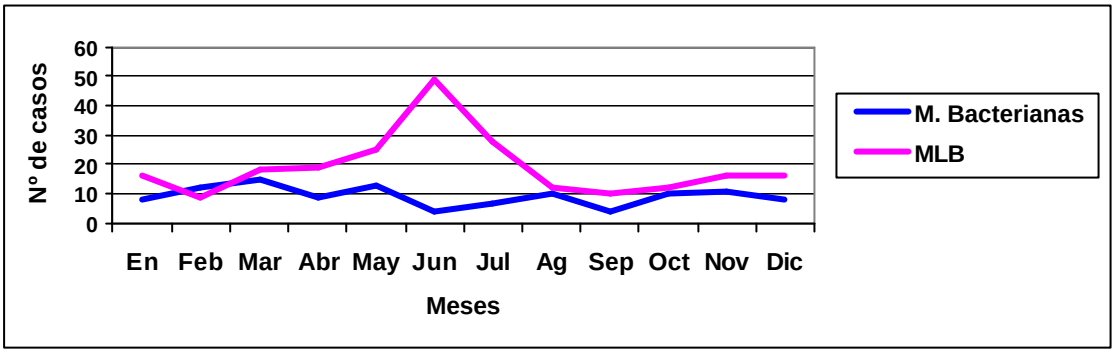
MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas

Tabla XXVI. Distribución por meses del año según microorganismo durante todo el periodo de estudio

La tabla XXVI muestra la distribución de todos los casos según mes de ocurrencia. La distribución del número de casos para los distintos microorganismos no fue homogénea

a lo largo de los meses (p=0.006), sin haber entrado en los contrastes las meningitis probablemente bacterianas sin identificación de microorganismo. Los meses de mayor incidencia de *N. meningitidis* fueron febrero, marzo y mayo; las meningitis por *Hi*b se distribuyeron de manera uniforme a lo largo de los meses del año; *S. pneumoniae* tuvo lugar con mayor frecuencia de octubre a diciembre. Las MBSI y la MLB se presentaron sobre todo en mayo, junio y julio, con un pico de máxima incidencia en el mes de junio.

En la figura 12 se representa el pico de incidencia de MLB en el mes de junio y la disminución de frecuencia en junio y septiembre de las meningitis bacterianas.



M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis*, *Hi*b y *S. pneumoniae;* MLB: Meningitis linfocitarias benignas.

Figura 12. Distribución mensual de meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas

La distribución del número de casos tampoco es homogénea en todas las estaciones del año (p=0.017), excluyendo las MBSI. Las meningitis por *N. meningitidis* ocurrieron principalmente en invierno (35%) y primavera (25%) y las causadas por *S. pneumoniae* en los meses fríos (otoño e invierno) (68%). No se observaron diferencias estacionales en las meningitis por *Hi*b. Las meningitis linfocitarias benignas**,** predominaron en primavera y verano (62% de los casos);

	N. meningitidis	*Hi*b	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*	*Total*
Primavera	20	3	3	53	93	1	173
Verano	16	3	2	27	50	1	99
Otoño	16	4	8	29	44	0	101
Invierno	28	4	3	32	43	0	110

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas

Tabla XXVII. Distribución por estaciones del año según microorganismo

4.1.1.4. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

En general, aproximadamente 2/3 de los casos son niños, siendo el predominio de varones estadísticamente significativo (p=0.000).

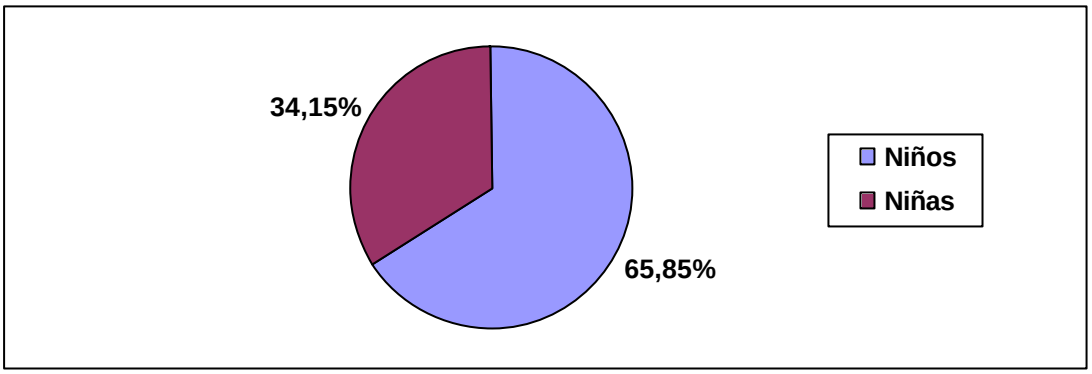


Figura 13. Distribución de las meningitis por sexo

Por lo que respecta a la distribución del sexo por microorganismos, los niños predominaron sobre las niñas de manera significativa en el grupo de meningitis linfocitarias benignas (contraste de la proporción, % de varones=69%, p=.000) . En las meningitis por *N. meningitidis*, el predominio de los niños apunta significación (% de varones: 60%, p=0.093). En las producidas por *Hi*b y *S. pneumoniae*, el porcentaje de varones estuvo prácticamente situado en el 50%. (p=0.999 y p=0.804, respectivamente.)

Sexo	*N. meningitidis*	*Hi*b	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*	*Otros*
Niño	48	7	9	96	158	1	4
Niña	32	7	7	46	72	1	1
Total	80	14	16	142	230	2	5

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas. Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla XXVIII. Distribución por sexos y microorganismo

A la vista de la tabla XXIX, se aprecia una tendencia hacia el aumento de la proporción de varones con la edad. No existen diferencias significativas por sexos en el grupo de 1 a 3 meses (p=0.999) y en el de 2 meses a 3 años (p=0.120); sí que lo son para los grupos etarios mayores : de 2 a 6 años (p=0.000) y de 6 a 16 años (p=0.000).

Grupos edad	*Niños*		*Niñas*		*Total*
	Nº	%	Nº	%	
1-2 meses	14	50	14	50	**28**
3m-23 meses	42	60,8	27	39,1	**69**
2-5 años	150	67,8	71	32,1	**221**
6-15 años	116	67,8	55	32,1	**171**
Total	**322**	65,8	**167**	34,2	**489**

Tabla XXIX. Distribución por grupos de edad y sexo de todas las meningitis

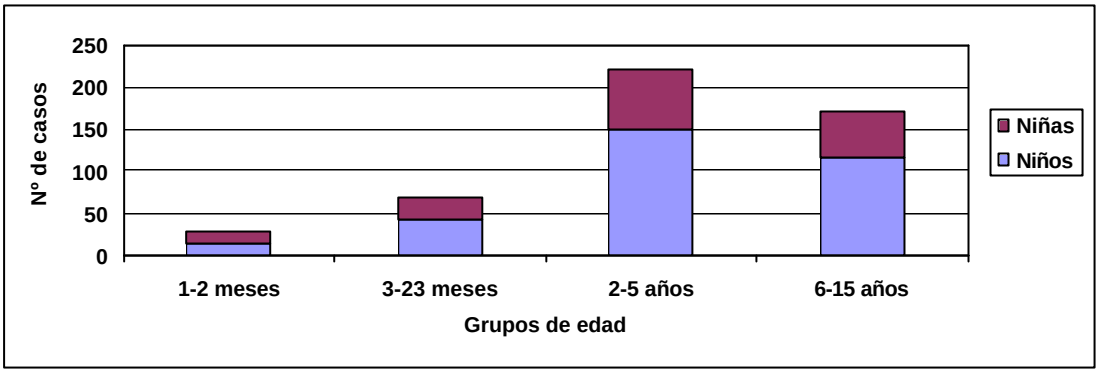


Figura 14. Distribución por grupos de edad y sexo de todas las meningitis.

4.1.1.5. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

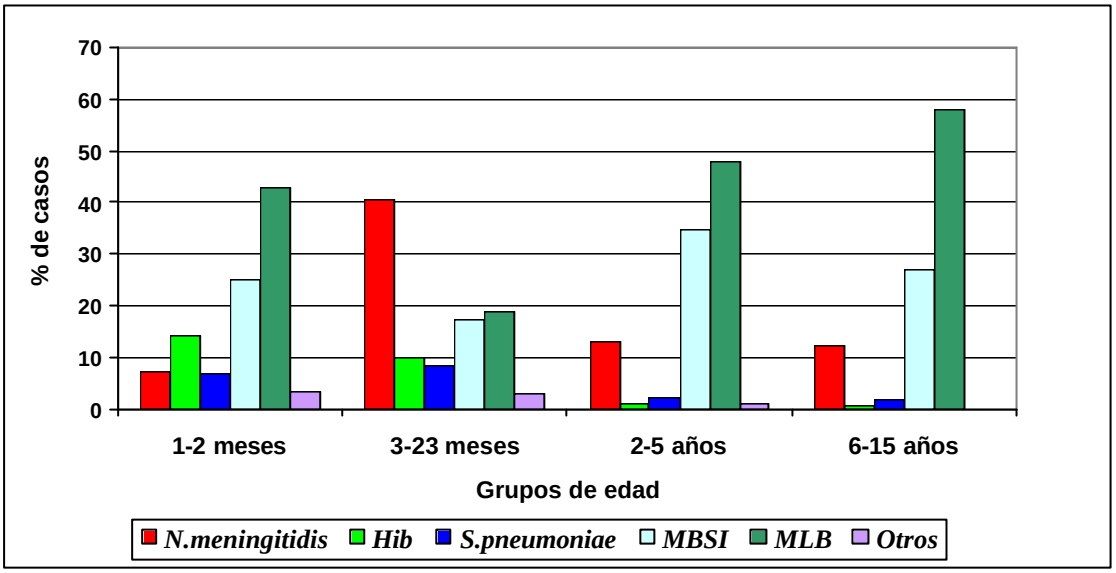
El 77% de las meningitis bacterianas se produjeron en menores de 6 años y el 44% en menores de 2 años.

Estudiando las frecuencias de microorganismos por cada grupo de edad, se observa en la tabla XXX y en la figura 15, el predominio de las meningitis linfocitarias benignas en los grupos etarios de 1 a 3 meses, de 2 a 6 años y de 6 a 16 años. Sin embargo, en la franja de edad de 3 meses a 2 años, la mayoría de casos fueron producidos por *N. meningitidis*.

Grupos edad	*N. m* (%)	*Hib* (%)	*S.p* (%)	*MBSI* (%)	*MLB* (%)	*TBC* (%)	*Otros* (%)	*Total*
1-2 meses	2 (7,1)	4 (14,2)	2 (6,9)	7 (25)	12 (42,8)	0 (0,0)	1 (3,5)	28 (100)
3-23 meses	28 (40,5)	7 (10,1)	6 (8,6)	12 (17,3)	13 (18,8)	1 (1,4)	2 (2,8)	69 (100)
2-5 años	29 (13,1)	2 (0,9)	5 (2,3)	77 (34,8)	106 (47,9)	0 (0)	2 (0,9)	221 (100)
6-15 años	21 (12,2)	1 (0,6)	3 (1,7)	46 (26,9)	99 (57,8)	1 (0,6)	0 (0,0)	171 (100)
Total	80 (16,3)	14 (2,8)	16 (3,2)	142 (29)	230 (47,0)	2 (0,4)	5 (1,0)	489

N.m: N. meningitidis; Hib: H. influenzae b*; S.p: S. pneumoniae; MBSI*: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; *MLB*: Meningitis linfocitarias benignas; *TBC*: Meningitis tuberculosas. Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla XXX. Distribución según microorganismos y grupos de edad. Entre paréntesis se expresa el porcentaje correspondiente a cada microorganismo dentro del grupo de edad.



MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas. Otros: (1 caso Listeria monocytogenes; 1 caso Staphylococcus coagulasa negativo; 1 caso Salmonella; 1 caso E. coli y 1 caso Streptococcus viridians).

Figura 15. Distribución según microorganismos y grupos de edad de las meningitis

En el grupo *otros* las edades fueron: *L. monocytogenes*: 2,5 años; *S. coagulasa negativo*: 3 meses; *Salmonella*: 2 meses; *E. coli*: 6 meses y *S. viridians*: 3 años.

La figura 16 representa las características de la distribución por edades de cada tipo de meningitis.

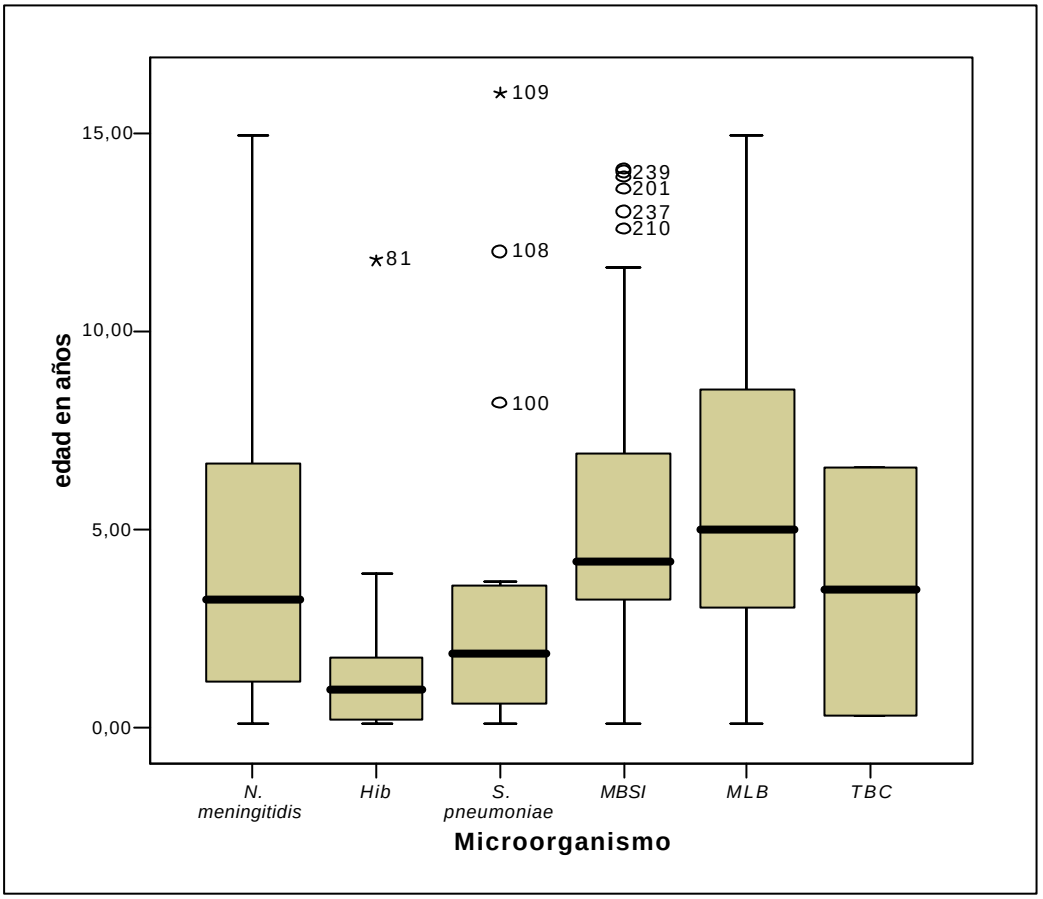
N. meningitidis afecta sobre todo al grupo entre 1 y 7 años, aunque se produjeron casos en todas las edades de la muestra. La mediana se situó en 3,2 años.

Los casos producidos por *Hi*b se acumularon en menores de 2 años, con una mediana situada en los 0,9 meses. 13 de los 14 casos tuvieron lugar en menores de 5 años. Es el microorganismo que se concentra más en edades menores.

S. pneumoniae, aunque hemos encontrado casos en todos los grupos de edad, se acumula entre los primeros meses de vida y los 3,5 años, con una mediana en 1,8 años.

El grupo de MBSI tienen una mediana de 4,2 años, y aunque se acumulan en la franja de 3 a 7 años, encontramos casos en todas las edades.

El grupo de MLB es, entre todos los estudiados, el que afecta a niños más mayores, encontrándose los casos acumulados en la franja de 3 a 9 años. No obstante, encontramos casos en todos los grupos de edad.



MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas

Figura 16. Gráfico de cajas para la edad según microorganismo

4.1.2. MENINGITIS POR *N. MENINGITIDIS*

4.1.2.1. DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE ESTUDIO

Durante los primeros años de estudio la frecuencia de casos de meningitis meningocócica se mantuvo con cierta estabilidad entre los 2 y 6 casos por año. (Ver tabla XXIV). En 1997 se produjo un incremento importante de la incidencia, con 16 casos. Tras la campaña de vacunación frente al meningococo A+C, se observó en el año 1998 un descenso de los casos (n=3), pero volvió a incrementar a partir del año siguiente, y continuó haciéndolo en el 2000 (n=11 casos). Tras la campaña de vacunación frente a meningococo C a finales de 2000, se observó de nuevo una disminución progresiva de los casos, hasta no producirse ninguno en el 2004.

Aunque no está incluido en nuestro estudio, en febrero de 2005 se produjo un caso de meningitis meningocócica por serogrupo C en un niño vacunado frente a meningococo C.

La figura 17 representa los picos de frecuencia de la meningitis por *N. meningitidis*.

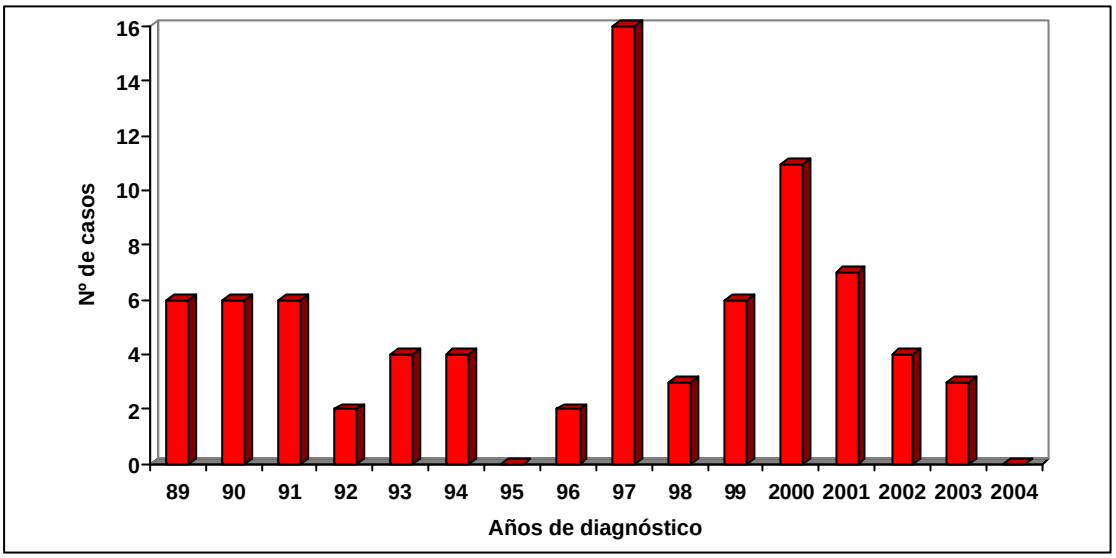


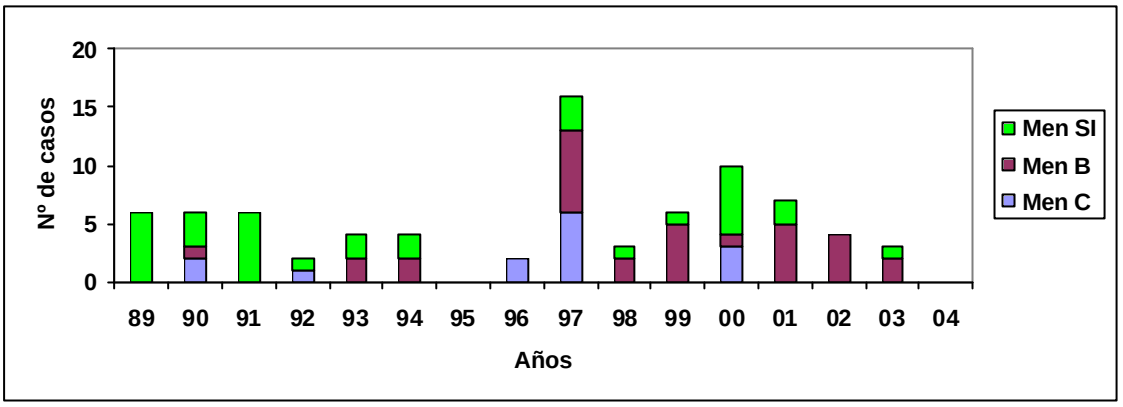
Figura 17. Distribución anual de la meningitis por N. meningitidis

Se identificó el serogrupo causal en el 57,5% de los casos. El incremento de casos ocurrido en 1997 se produjo por ambos serogrupos B y C; a partir de 1998, se observó un descenso de los casos de meningococo C con reaparición en el 2000; desde ese año no han vuelto a reaparecer casos de dicho serogrupo, salvo el citado en febrero de 2005.

En cuanto al meningococo B, aunque se apreció una disminución de casos tras la campaña de vacunación de 1997 con la vacuna polisacárida A+C, al año siguiente se volvió a incrementar la frecuencia, y no han cesado de producirse casos en los años siguientes.

Año	*N. meningitidis serogrupo C*	*N. meningitidis serogrupoB*	*N. meningitidis sin identificar serogrupo*
89	0	0	6
90	2	1	3
91	0	0	6
92	1	0	1
93	0	2	2
94	0	2	2
95	0	0	0
96	2	0	0
97	6	7	3
98	0	2	1
99	0	5	1
2000	4	1	6
2001	0	5	2
2002	0	4	0
2003	0	2	1
2004	0	0	0
Total	15	31	34

Tabla XXXI. Distribución de la meningitis meningocócica según año y serogrupo causante



Men SI: *N. meningitidis* sin identificación de serogrupo. Men B: : *N. meningitidis* serogrupo B; Men C: : *N. meningitidis* serogrupo C.

Figura 18. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis por N. meningitidis.

4.1.2.3. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE LOS SEROGRUPOS DE *N. MENINGITIDIS*

En la tabla XXXIII se aprecia la distribución de edades según serogrupos; por lo que respecta al serogrupo C, el 60% de los casos tuvo lugar en el grupo de 2 a 6 años, el 26,6% en el grupo de 3 meses a 2 años, el 13,3% en el de mayores de 6 años y no hubo ningún caso en menores de 3 meses. En el serogrupo B, el 38% ocurrió en el grupo de 2 a 6 años, el 35% en los de 3 meses a 2 años, un 19% en los mayores de 6 años, y un 6,4% en los menores de 3 meses.

Se observa por tanto que en el serogrupo C el 73,3% ocurrió en mayores de 2 años, mientras que en el serogrupo B, lo hizo el 47% de los casos.

	N. meningitidis C	*N. meningitidis B*	*N. meningitidis SI*(*)	**Total**
1-2 meses	0	2	0	**2**
3-23 meses	4	11	13	**28**
2-5 años	9	12	8	**29**
6-15 años	2	6	13	**21**
Total	**15**	**31**	**34**	**80**

(*)N. meningitidis sin identificación de serogrupo

Tabla XXXII. Distribución de la meningitis meningocócicas por grupos de edad y serogrupo causante

4.1.3. MENINGITIS POR *Hi*b

4.1.3.1 DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE ESTUDIO

En las tablas XXIV y XXV, se observa la incidencia de la meningitis por *Hi*b a lo largo de los años de estudio. Desde 1989 hasta 1996, ocurrieron en nuestro hospital 13 de los 14 casos de meningitis por *Hi*b. A partir de 1997, coincidiendo con la introducción en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la Comunidad Valenciana, no se ha observado ningún caso, salvo en 1999 en un niño no inmunizado.

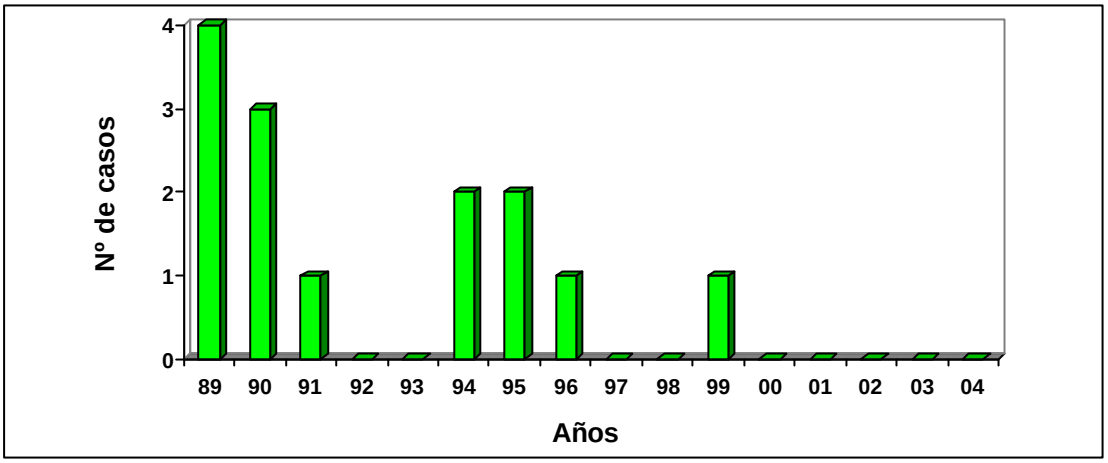


Figura 19. Distribución anual de la meningitis por Hib.

4.1.3.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS Y GRUPOS DE EDAD DE LAS MENINGITIS POR *Hib*

El 50% fueron varones. La media de edad para *Hib* fue de 1,8 años (IC 95%, 0,1-3,6).

Grupos edad	*Niños*		*Niñas*		*Total*
	Nº	%	Nº	%	
1-2 meses	1	25,0	3	75,0	**4**
3-23 meses	4	57,1	3	42,9	**7**
2-5 años	1	50,0	1	50,0	**2**
6-15 años	1	100	0	0	**1**
Total	**7**	50,0	**7**	50,0	**14**

Tabla XXXIII. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis por Hib.

La distribución por edades en las meningitis por *Hib* fue: de 1 a 3 meses un 28,6%; de 3 meses a 2 años, 50% de los casos; de 2 a 6 años, 14,2% y entre 6 y 16 años, hubo 1 caso con 11,8 años. El 92,8% de los casos tuvieron lugar en menores de 6 años y el 78,5% en menores de 2 años.

En la tabla XXXIII y figura 20, la distribución de sexos por grupos de edad muestra predominio de niñas en el grupo menores de 3 meses, no diferencias de sexos entre los 3 meses y los 5 años, y un caso de un varón en el grupo de los más mayores.

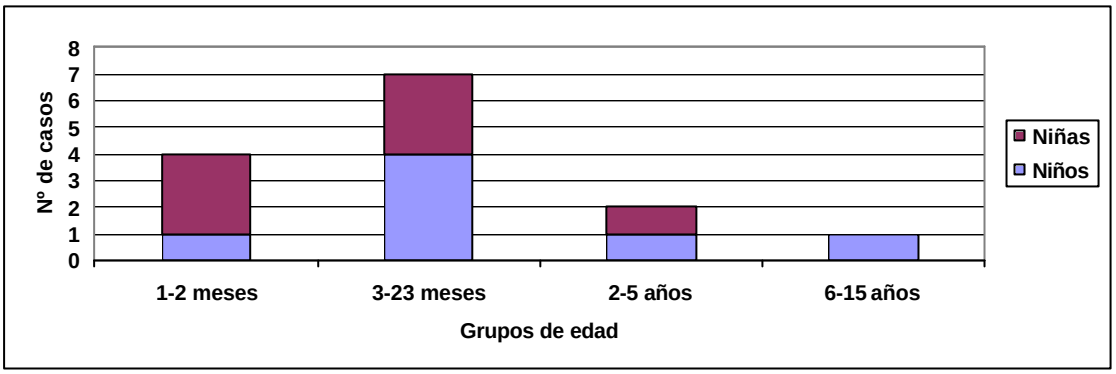


Figura 20. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis por Hib.

4.1.4. MENINGITIS POR *S. PNEUMONIAE*

4.1.4.1. DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE ESTUDIO

La distribución de frecuencias a lo largo de los años de estudio se mantuvo uniforme, con un caso/año casi todos los años y un pico de incidencia (4 casos) en 2002.

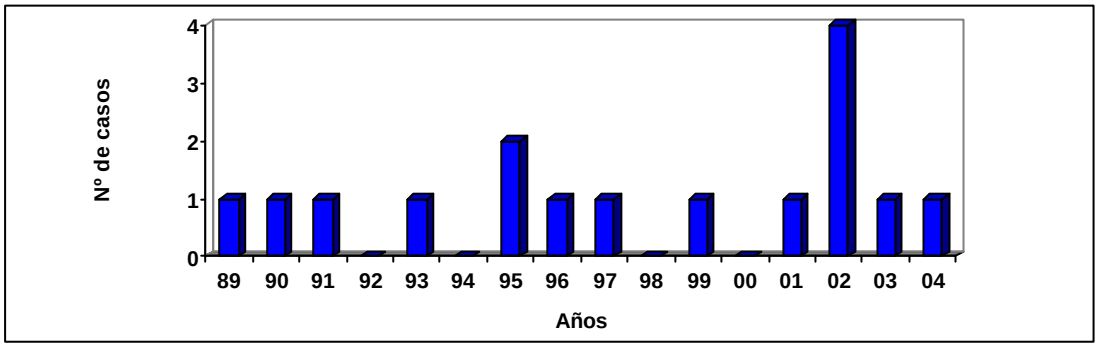


Figura 21. Distribución anual de la meningitis por S. pneumoniae.

4.1.4.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS Y GRUPOS DE EDAD

El 56,7% fueron varones. La media de edad para *S. pneumoniae* fue de 3,5 años (IC 95%, 1,1-6,0).

Grupos edad	*Niños*		*Niñas*		*Total*
	Nº	%	Nº	%	
1-2 meses	1	50,0	1	50,0	**2 (12,6%)**
3-23 meses	3	50,0	3	50,0	**6 (37,8%)**
2-5 años	3	60,0	2	40,0	**5 (31,5%)**
6-15 años	2	66,7	1	33,3	**3 (18,9%)**
Total	**9**	56,7	**7**	43,8	**16 (100%)**

Tabla XXXIV. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis por S. pneumoniae.

La distribución por edades en las meningitis por *S. pneumoniae* fue: de 1 a 3 meses un 12,6%; de 3 meses a 2 años, 37,8% de los casos; de 2 a 6 años, 31,5% y entre 6 y 16 años, ocurrieron el 18,9% de los casos.

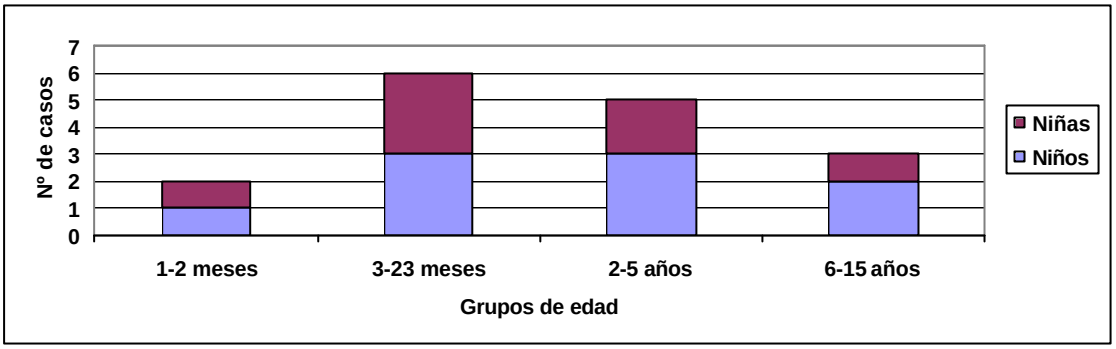


Figura 22. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis por S. pneumoniae.

4.1.5. MENINGITIS BACTERIANAS SIN IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMO

4.1.5.1. DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE ESTUDIO

En este grupo observamos picos de incidencia en los años 89, 90, 97, 2000 y 2003.

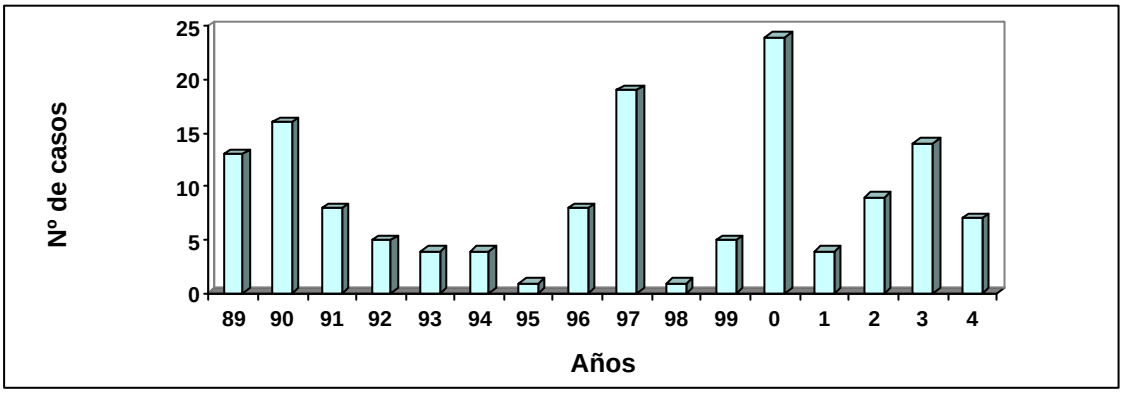


Figura 23. Distribución anual de las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo.

4.1.5.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS Y GRUPOS DE EDAD DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS SIN AISLAMIENTO DE MICROORGANISMO

Por sexos, el 67,6% fueron varones. La media de edad para las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo fue de 5,1 años (IC 95%, 4,5-5,6).

Se observa predominio de chicos sobre chicas en todos los grupos de edad salvo en el de 3 a 23 meses.

Grupos edad	Niños		Niñas		Total
	Nº	%	Nº	%	
1-2 meses	4	57,1	3	42,9	**7 (4,9%)**
3-23 meses	4	33,3	8	66,7	**12 (8,4%)**
2-5 años	53	68,8	24	31,1	**77 (54,2%)**
6-15 años	35	76,1	11	23,9	**46 (32,4%)**
Total	**96**	67,6	**46**	32,4	**142 (100%)**

Tabla XXXV. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo.

La distribución por edades en las meningitis BSI fue: de 1 a 3 meses un 4,9%; de 3 meses a 2 años, 8,4% de los casos; de 2 a 6 años, 54,2% y entre 6 y 16 años, ocurrieron el 32,4% de los casos.

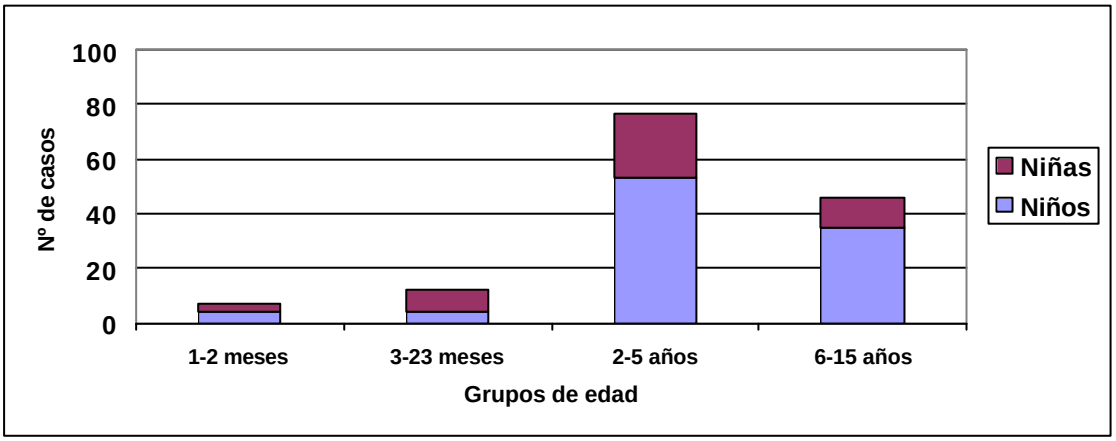


Figura 24. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo

4.1.6. MENINGITIS LINFOCITARIAS BENIGNAS

4.1.6.1. DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE ESTUDIO

En este grupo, como se aprecia en la figura 25, pueden observarse picos de incidencia cada 2-3 años.

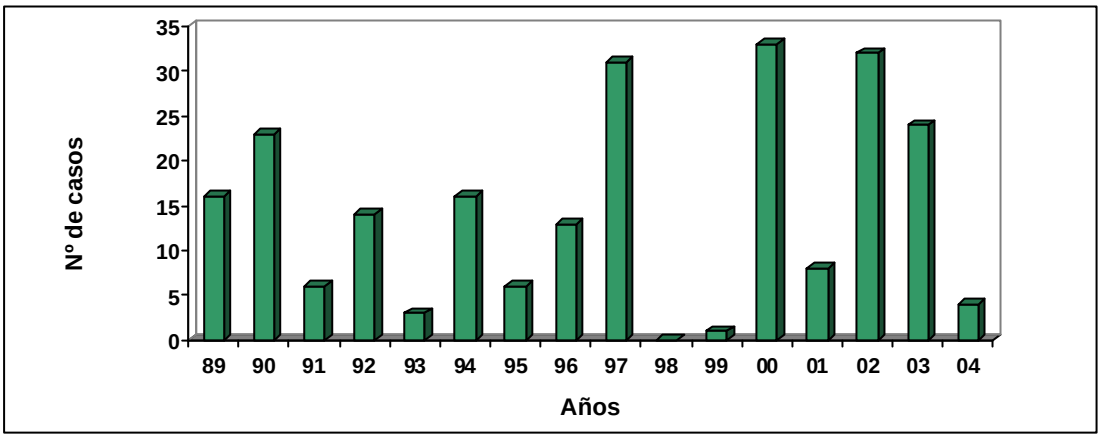


Figura 25. Distribución anual de las meningitis linfocitarias benignas.

4.1.6.2. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS Y GRUPOS DE EDAD

El 68,7% fueron varones. La media de edad de las meningitis linfocitarias benignas fue de 5,8 años (IC 95%, 5,3-6,3).

En todos los grupos de edad se observa predominio de chicos sobre chicas.

Grupos edad	*Niños*		*Niñas*		*Total*
	Nº	%	Nº	%	
1-2 meses	7	58,3	5	41,7	**12 (5,2%)**
3-23 meses	11	84,6	2	15,4	**13 (5,7%)**
2-5 años	72	67,9	34	32,1	**106 (46,1%)**
6-15 años	68	68,7	31	31,3	**99 (43%)**
Total	**158**	68,7	**72**	31,3	**230 (100%)**

Tabla XXXVI. Distribución por sexos y grupos de edad de las meningitis linfocitarias benignas.

La distribución por edades en las meningitis linfocitarias benignas fue: de 1 a 3 meses un 5,2%; de 3 meses a 2 años, 5,7% de los casos; de 2 a 6 años, 46,1% y entre 6 y 16 años, 43%.

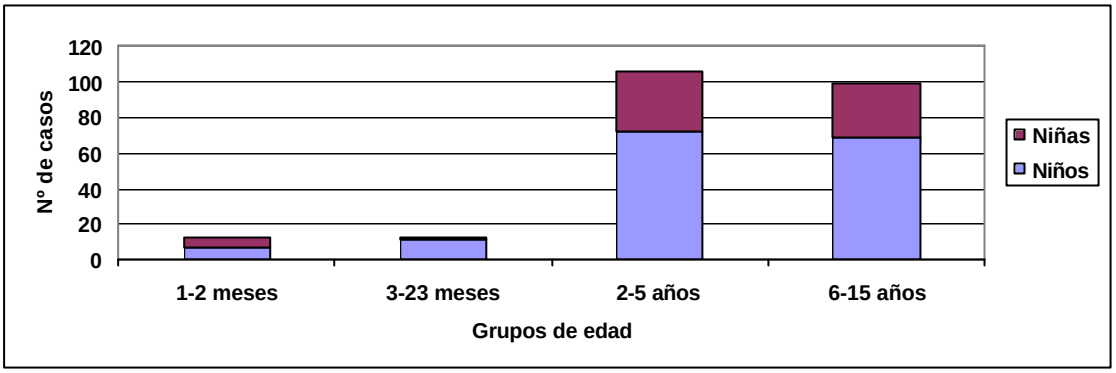


Figura 26. Distribución por sexos y grupos de edad de la meningitis linfocitaria benigna.

4.1.7. MENINGITIS TUBERCULOSAS

A lo largo de los años de estudio tuvieron lugar únicamente 2 casos de meningitis por *M. tuberculosis*: una niña de 6,6 años en 1989 y un niño de 4 meses en 2003.

4.2. ANTECEDENTES. ANTIBIOTERAPIA PREVIA

Existió toma de tratamiento antibiótico en los días previos al diagnóstico de meningitis en 144 casos, que suponen el 29,2% de la muestra.

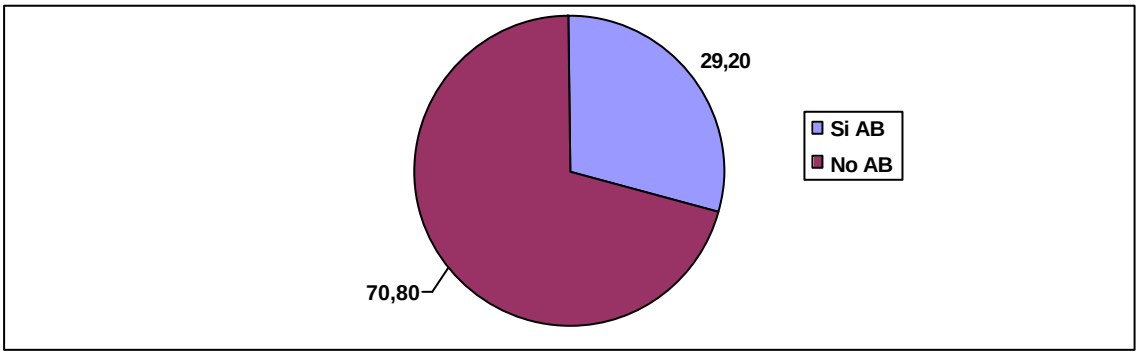


Figura 27. Tratamiento antibiótico administrado previo a la punción lumbar

La distribución a lo largo de los años de estudio de la administración de antibióticos es la que sigue:

Año	SI AB (nº casos)	NO AB (nº casos)	NC (nº casos)
89	18	22	1
90	19	29	1
91	12	11	0
92	12	10	0
93	2	11	0
94	8	19	0
95	3	8	0
96	8	17	0
97	19	47	1
98	3	2	0
99	7	9	0
2000	9	59	1
2001	5	16	0
2002	10	39	0
2003	5	38	0
2004	2	8	0

SI AB= Sí administración de antibiótico; NO AB= No administración de antibiótico; NC= No consta.

Tabla XXXVII. Administración de antibioterapia previa al diagnóstico de meningitis. Distribución por años de estudio.

En la figura 28 se observa la tendencia a la disminución de la administración de antibióticos en los últimos años.

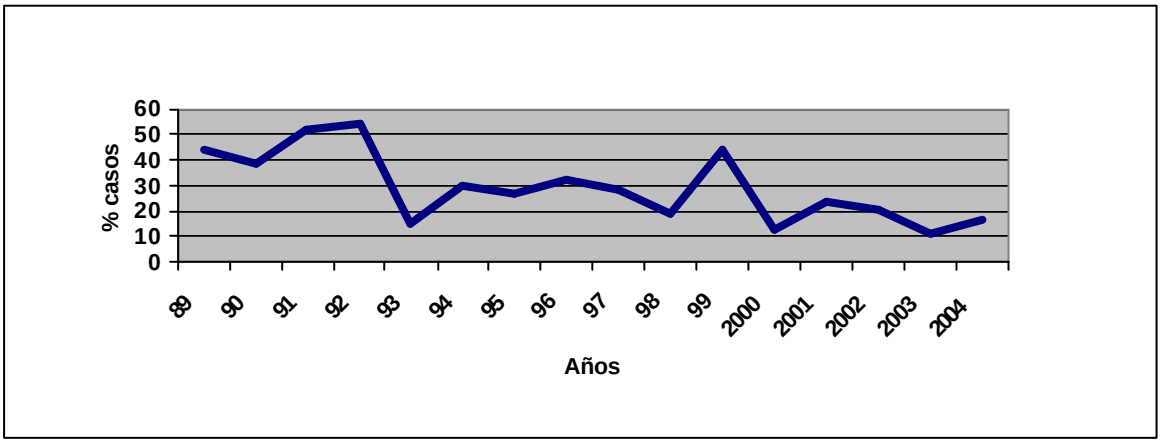


Figura 28. Administración de antibioterapia previa al diagnóstico de meningitis. Distribución por años de estudio.

4.2.1.TIPOS DE ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO

El antibiótico más frecuentemente utilizado fue amoxicilina (41% de los casos); en segundo lugar se utilizó amoxicilina-clavulánico (12,5%) y con menor frecuencia cefixima (6,9%), penicilina (4,9%), azitromicina (4,9%) y cefaclor (4,9%).

Tipos AB	*Casos (%)*
Amoxicilina	59 (41,0)
Amoxicilina-clavulánico	18 (12,5)
Cefixima	10 (6,9)
Penicilina	7 (4,9)
Azitromicina	7 (4,9)
Cefaclor	7 (4,9)
Claritromicina	5 (3,5)
Eritromicina	4 (2,8)
Otros...	27 (18,8)
Total	144 (100%)

Tabla XXXVIII. Antibióticos utilizados los días previos al diagnóstico de meningitis

Como se observa en la tabla XXXIX, se administró antibiótico previamente a acudir al hospital en el 46,6% de las meningitis por *N. meningitidis* serogrupo C, en el 29% de los aislamientos de *N.meningititidis* serogrupo B, en el 40,6% de los meningococos sin identificación de serogrupo, en el 23% de las meningitis por *Hi*b y en el 18,7% de las meningitis por *S. pneumoniae*.

	SI AB	*NO AB*	*NO CONSTA*
N. mengitidis C	7	8	0
N. meningitidis B	9	22	0
N. meningitidis SI(*)	13	19	2
*Hi*b	3	10	1
S. pneumoniae	3	13	0
Total	35	72	3

(*)Sin identificación de serogrupo

Tabla XXXIX. Administración de antibióticos previa al diagnóstico. Distribución según microorganismos

4.2.2. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO EN LA IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO CAUSANTE

Si comparamos el efecto de la administración previa de antibióticos con la identificación o no de microorganismo dentro del grupo de las meningitis bacterianas, se observa que no existe relación entre el aislamiento de microorganismo y el uso previo de antibióticos. El porcentaje de pacientes tratado previamente con antibióticos fue similar en cada grupo (p=0.856).

	AB PREVIOS		*TOTAL*
	Si	No	
MBSI	48	94	142
MBI	35	72	107
Total	83	166	249

AB: Antibióticos; MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MBI: Meningitis bacterianas con identificación de microorganismo

Tabla XL. Influencia del tratamiento antibiótico previo en la identificación del microorganismo causante

4. 3. RESULTADOS CLÍNICOS

4.3.1. SINTOMATOLOGÍA PREVIA AL INGRESO

4.3.1.1. DATOS GENERALES

Las siguientes tabla y figura representan el tiempo de evolución de la clínica previa a su llegada al hospital, basándonos en las horas de fiebre.

	< 12 horas		*12-24 horas*		*25-48 horas*		*> 48 horas*	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
89	6	14,6	13	31,7	7	17,0	15	36,5
90	9	18,3	21	42,8	10	20,4	9	18,3
91	4	17,3	10	43,4	4	17,3	5	21,7
92	3	13,6	9	40,9	4	18,8	6	27,2
93	4	30,7	7	53,8	1	7,6	1	7,6
94	3	11,1	15	55,5	1	3,7	8	29,6
95	3	27,2	1	9,0	6	54,5	1	9,0
96	7	28	9	36	2	8	7	28
97	14	20,8	30	44,7	14	20,8	9	13,4
98	1	20	4	80	0	0	0	0
99	3	18,7	6	37,5	3	18,7	4	25
2000	23	33,3	28	40,5	7	10,1	11	15,9
2001	6	28,5	6	28,5	3	14,2	6	28,5
2002	19	38,7	13	26,5	6	12,2	11	22,4
2003	21	48,8	12	27,9	4	9,3	6	13,9
2004	4	33,3	4	33,3	1	8,33	3	25
Total	**130**	**26,3**	**188**	**38,1**	**73**	**14,8**	**102**	**20,6**

Tabla XLI. Tiempo de evolución de la fiebre. Distribución por años de estudio

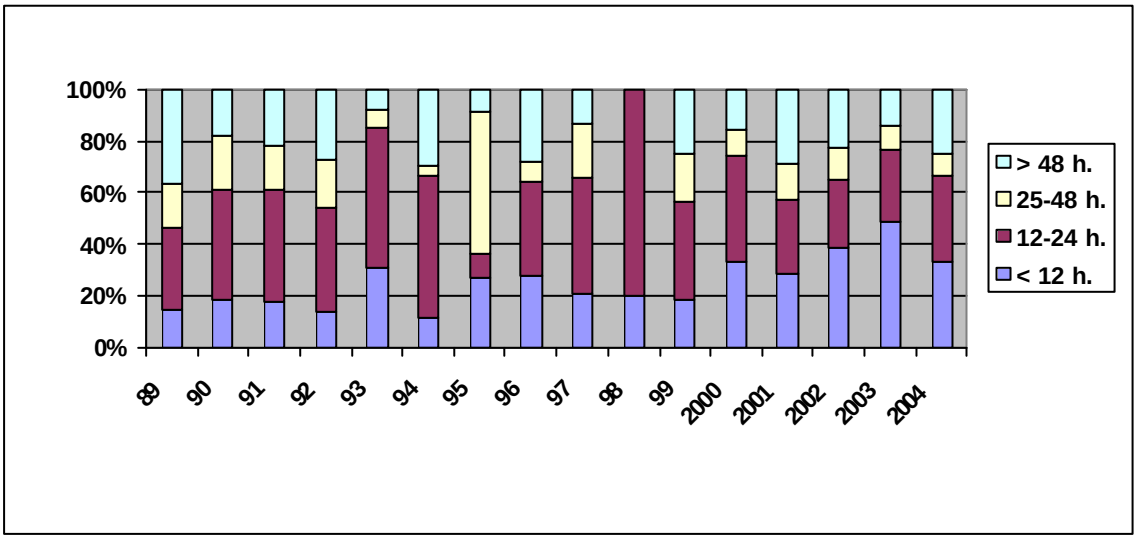


Figura 29. Tiempo de evolución de la fiebre. Distribución por años de estudio

Durante todo el periodo de estudio, el 26,3 % de los padres consultaron en las primeras 12 horas de evolución de la fiebre; esta proporción aumentó en los últimos 5 años. La mayoría (64,4%) lo hicieron en las primeras 24 horas. Un 20,6% de los casos se diagnosticaron pasados los dos primeros días.

	Manifestaciones clínicas	
	Número	**%**
Tª > 37ºC	489	100
Fiebre (Tª=38ºC)	332	67,5
Cefalea	333	78,7
Vómitos	372	76,2
Irritabilidad	108	26,9
Decaimiento	330	74,3
Artralgias	25	6,5
Convulsiones	9	1,8

Tabla XLII. Manifestaciones clínicas referidas en la anamnesis de las meningitis

El signo más frecuente en el total de casos fue la elevación de la temperatura. El 100% de los casos tenía al menos febrícula. El segundo síntoma más frecuente fue la cefalea, y en tercer lugar los vómitos.

4.3.1.2. SINTOMATOLOGÍA PREVIA AL INGRESO SEGÚN MICROORGANISMO

	N. meningitidis	*Hib*	*S. peumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*
Tª > 37ºC	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Fiebre (Tª= 38ºC)	90 %	100%	93,8%	70,4%	53,9%	100%
Cefalea	59,6%	20%	46,2%	92,1%	81,2%	50%
Vómitos	78,9%	71,4%	81,3%	71,8%	79%	50%
Irritabilidad	44,8%	57,1%	57,1%	21,2%	17,3%	0%
Decaimiento	91,8%	76,9%	100%	76,2%	65,2%	50%
Artralgias	24,6%	0%	0%	5,6%	2,2%	0%
Convulsiones	2,5%	7,1%	12,5%	1,4%	0,4%	50%

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas

Tabla XLIII. Manifestaciones clínicas referidas en la anamnesis según microorganismo

Si comparamos la presencia de estos signos y síntomas respecto al tipo de meningitis (meningitis linfocitarias benignas o MLB, meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo o MBSI y meningitis bacterianas con identificación de microorganismo o MBI), observamos que:

a) Todos los casos del estudio presentaron previamente al ingreso temperatura por encima de 37ºC. De ellos tuvieron fiebre (temperatura mayor o igual de 38 grados) más del 90% de las meningitis bacterianas con identificación de microorganismo y la mitad de las meningitis linfocitarias benignas. Se observan diferencias significativas respecto a la presencia de fiebre y el tipo de meningitis (p=0.000). El riesgo de temperatura mayor o igual de 38ºC, se multiplica por 2 en las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo y por 9 en las meningitis bacterianas con aislamiento de microorganismo, respecto a las meningitis linfocitarias benignas. OR=2.035, IC(95%)=[1.306, 3.173] y OR=9.593, IC(95%)=[4.626, 19.895] respectivamente para MBSI y MBI.

b) El antecedente de cefalea también se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.000). El riesgo fue 2,5 veces mayor en las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo respecto a las MLB y cuatro veces menor en las MBI. OR=2.682, IC(95%)=[1.290, 5.575] y OR=0.250, IC(95%)=[0.142, 0.442], respectivamente, para MBSI y MBI.

c) Los vómitos ocurrieron entre el 70 y 80% de todas las meningitis, sin apreciarse diferencias significativas por microorganismo (p=0.262).

d) La irritabilidad se asoció significativamente al tipo de meningitis. Con respecto a las MLB, las meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo no tienen diferencias significativas. En cambio, el riesgo se multiplica por 4 en las meningitis bacterianas con identificación de microorganismo (MBI) (p=0.000). OR=4.482, IC(95%)= [2.564, 7.834].

e) El decaimiento se observó con mayor frecuencia en meningitis bacterianas que en linfocitarias benignas (p=0.000), apareciendo en el 100% de las meningitis por neumococo y en más del 90% de las causadas por meningococo. Con respecto a MLB, el riesgo de presentar decaimiento se multiplica por 2 en MBSI y se multiplica por 5 en MBI, OR=1.707, 5.452, IC(95%)=[1.035, 2.813], [2.596, 11.448] respectivamente para MBSI y MBI.

f) La presencia de artralgias se asoció de forma significativa a las meningitis por *N. meningitidis* (p=0.000). No hubo ningún otro caso de artralgias en las meningitis con identificación de microorganismo. Dos casos de meningitis linfocitaria benigna manifestaron también artralgias. Con respecto a MLB, el riesgo de artralgias se multiplica por 2,5 en MBSI (no significativo) y por 10 en MBI (significativo), OR=2.658, 9.871, IC(95%)=[0.733, 9.642], [3.164, 30.795] respectivamente para BSI y BI.

g) La existencia de convulsiones previas al ingreso se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.031). Con respecto a MLB, el riesgo de convulsiones se multiplica por 3 en MBSI (no significativo) y por 11 en MBI (significativo), OR=3.271, 11.010, IC(95%)=[0.294, 36.411], [1.270, 95.419] respectivamente para BSI y BI. Por bacterias, las convulsiones ocurrieron con mayor frecuencia en las meningitis neumocócicas (12,5%), en segundo lugar en las producidas por *Hi*b (7,1% de los casos) y en menor medida en las meningocócicas (2,5% de los casos).

a) Meningitis por *N. meningitidis*

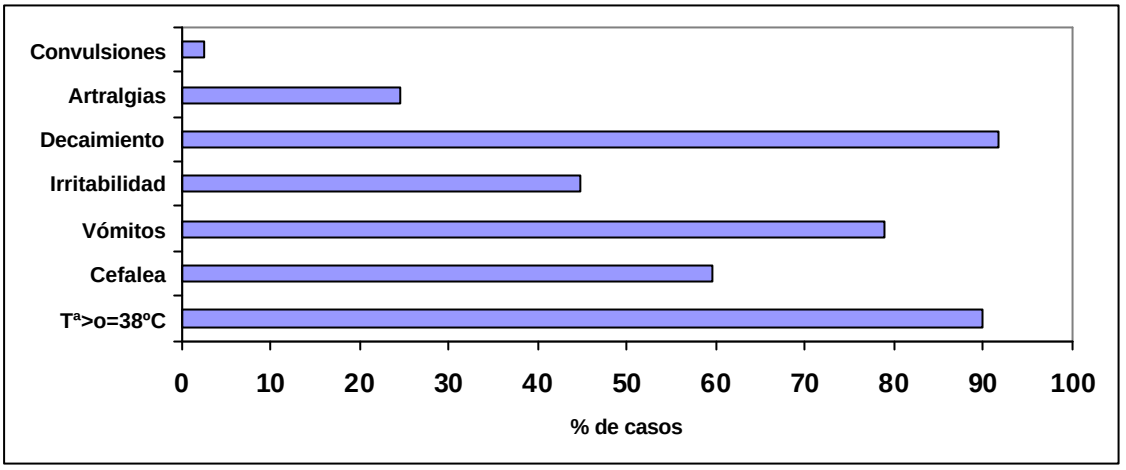


Figura 30. Meningitis por N. meningitidis. Signos y síntomas previos al ingreso.

b) Meningitis por *Hi*b

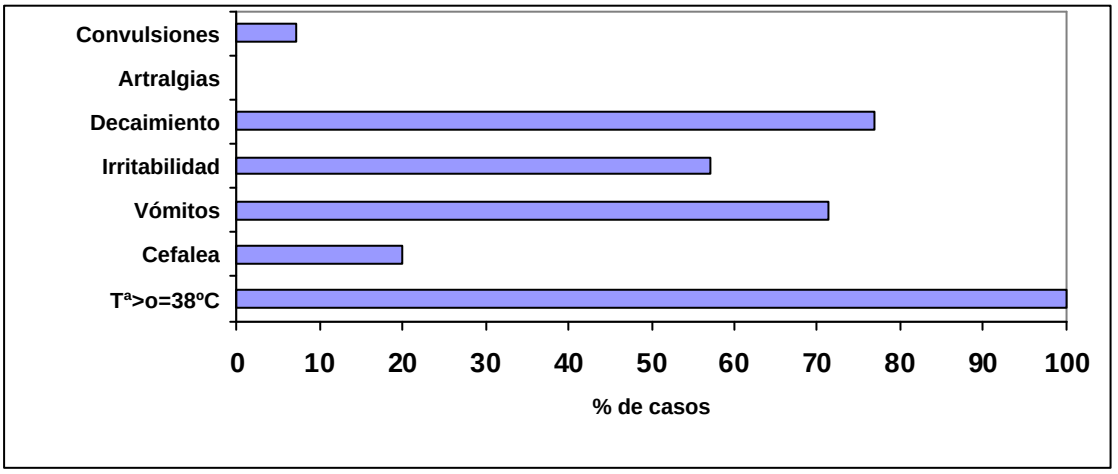


*Figura 31. Meningitis por Hi*b*. Signos y síntomas previos al ingreso.*

c) Meningitis por *S. pneumoniae*

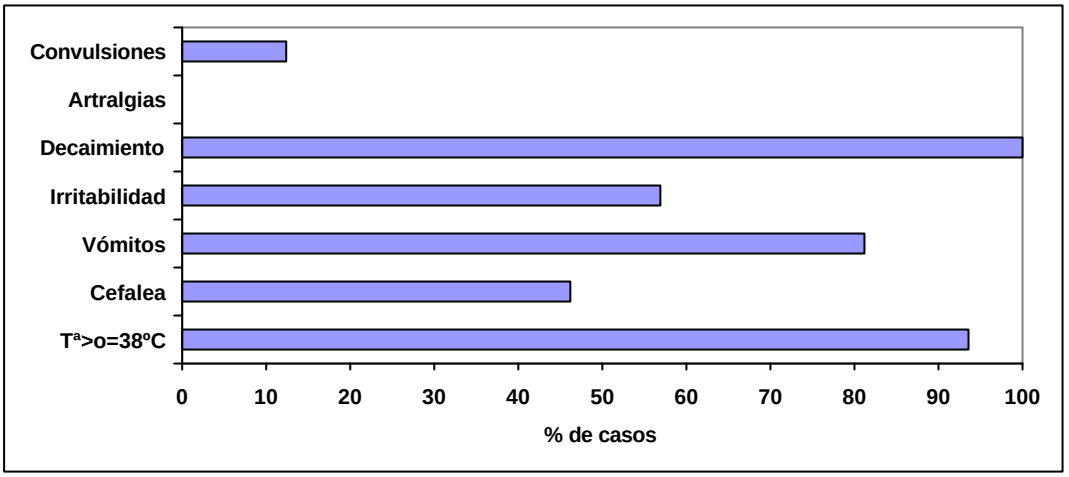


Figura 32. Meningitis por S. pneumoniae. Signos y síntomas previos al ingreso.

d) Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo

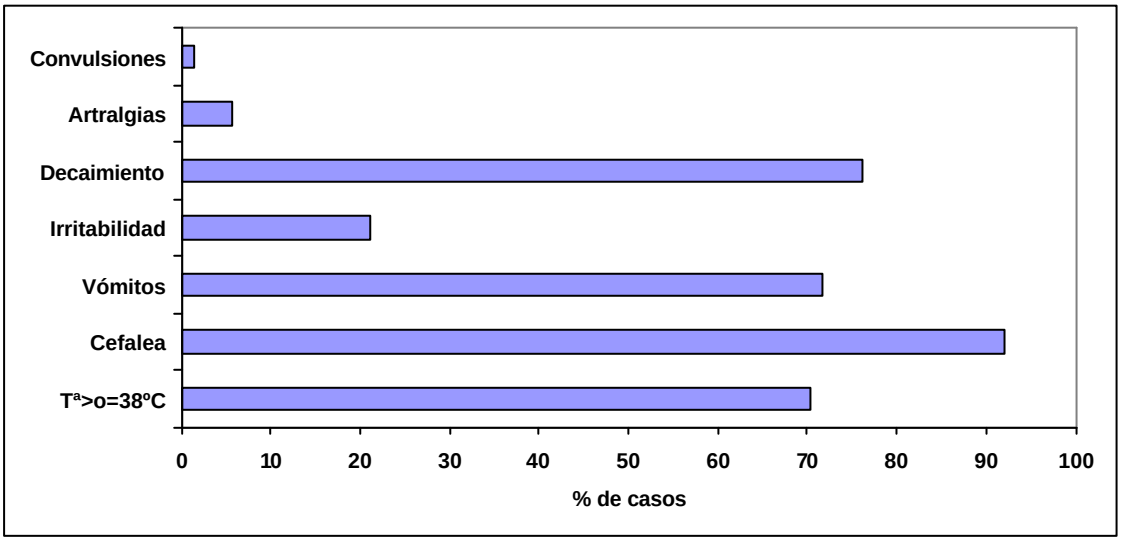


Figura 33. Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo. Signos y síntomas previos al ingreso

e) Meningitis linfocitarias benignas

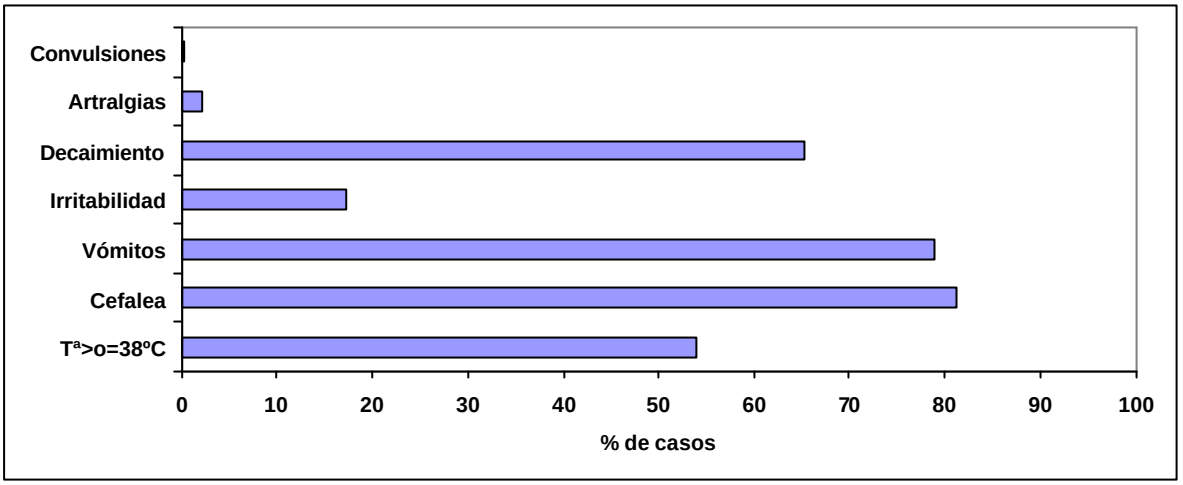


Figura 34. Meningitis linfocitarias benignas. Signos y síntomas previos al ingreso

f) Meningitis tuberculosas

La niña de 6 años había tenido fiebre alta, cefalea y vómitos. A su llegada a urgencias presentaba mal aspecto general, con afectación del nivel de conciencia (Glasgow de 12) y signos meníngeos positivos.

El segundo caso fue un lactante de 4 meses cuya madre había sido diagnosticada de TBC, estaba asintomático y con exploración normal.

4.3.1.3. SINTOMATOLOGÍA PREVIA AL INGRESO POR GRUPOS DE EDAD

	1-2 meses	*3-23 meses*	*2-5 años*	*6-1 5años*	*Total*
Fiebre (Tª = 38ºC)	72,4%	82,6%	64,0%	65,1%	67,5%
Cefalea	0%	8,1%	84,8%	98,2%	78,7%
Vómitos	27,6%	56,7%	85,1%	80,7%	76,2%
Irritabilidad	93,1%	76,3%	14,7%	7,3%	26,9%
Decaimiento	56,0%	84,1%	77,3%	69,1%	56,0%
Artralgias	0%	2,4%	7,9%	7,2%	6,5%
Convulsiones	3,4%	1,4%	2,3%	1,2%	1,8%

Tabla XLIV. Signos/síntomas referidos en la anamnesis por grupos de edad

En los menores de 3 meses la manifestación clínica encontrada con más frecuencia fue la irritabilidad (93,1%), seguida de temperatura mayor o igual a 38ºC y en tercer lugar de decaimiento. Un 3,4% presentó convulsiones.

En el grupo de 3 meses a 2 años los síntomas/signos más frecuentes que referían los padres fueron decaimiento y fiebre (84,1% y 82,6%, respectivamente), seguidos de

irritabilidad (76%) y vómitos (56%). Refirieron cefalea el 8,1% y artralgias el 2,4%. Hubo convulsiones en el 1,4%.

En los niños entre 2 y 6 años lo más frecuente fue la presencia de vómitos (85,1%) y cefalea (84,8%); en tercer lugar por decaimiento (77,3%%) y con menor frecuencia, fiebre (64%). Presentaron sólo febrícula (Tª<38ºC) el 36% de los niños. Un 7,9% refería artralgias. Convulsionaron previamente a su llegada un 2,3%.

Casi el 100% de los más mayores había padecido cefalea. Un 80,7% presentó vómitos. La frecuencia de artralgias ocurrió en el 7,2% de los casos. El 1,2% presentó convulsiones.

De todos los signos y síntomas referidos en la anamnesis, se observaron diferencias significativas (p=0.000) en cuanto a su frecuencia por debajo de los 2 y por encima de los 2 años, en la presencia de vómitos y cefalea (más frecuentes en mayores de 2 años), y de irritabilidad (más frecuente en los menores de 2 años).

Aunque los menores de 2 años presentaron con mayor frecuencia temperatura mayor de 38ºC y convulsiones, las diferencias por grupos de edad no fueron significativas.

Del mismo modo, a pesar de que se observó una tendencia en el grupo de los más mayores a presentar decaimiento y artralgias, las diferencias tampoco fueron significativas.

4.3.2. EXPLORACIÓN CLÍNICA EN URGENCIAS

4.3.2.1. EXPLORACIÓN CLÍNICA EN URGENCIAS SEGÚN MICROORGANISMO

En la tabla *XLV* se muestra la exploración clínica en el momento del ingreso.

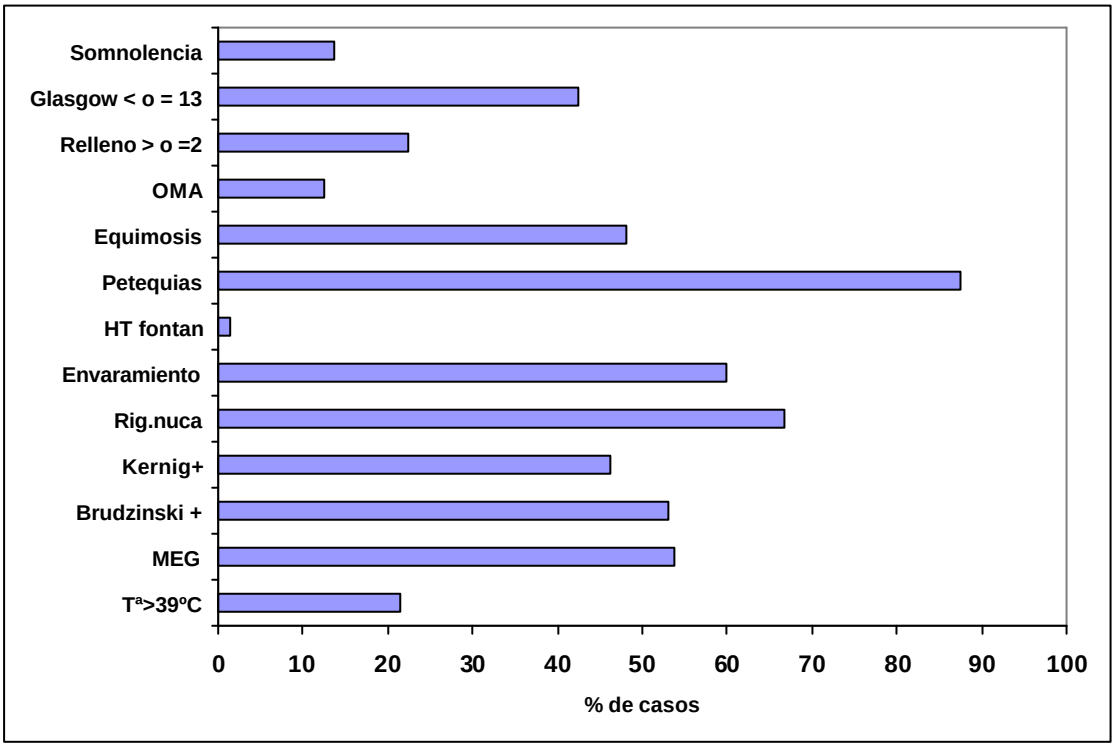
	N. meningitidis	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*
Fiebre >39ºC	21,5%	28,6%	18,8%	4,9%	3,5%	0%
Mal estado general	53,8%	42,9%	31,3%	4,2%	2,6%	50,0%
Brudzinski +	53,0%	50,0%	53,3%	65,6%	50,5%	50,0%
Kernig +	46,2%	46,2%	56,3%	50,0%	37,7%	50,0%
Rigidez nuca	66,7%	50,0%	68,8%	84,2%	78,9%	50,0%
Envaramiento de raquis	60,0%	35,7%	85,7%	61,8%	57,2%	50,0%
HT fontanela	1,4%	14,3%	30,0%	2,6%	1,8%	0%
Petequias	87,5%	28,6%	6,3%	17,0%	13,9%	0%
Equimosis	48,1%	7,7%	0%	0%	0%	0%
OMA	12,5%	23,1%	26,7%	10,7%	5,9%	0%
Relleno ≥ 2	22,5%	14,3%	31,3%	2,1%	0,9%	0%
Somnolencia	13,7%	21,4%	0%	4,9%	6,9%	50,0%
Glasgow =13	42,5%	53,8%	40,0%	3,5%	0,4%	50,0%

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas. HT fontanela: hipertensión fontanela; OMA: Otitis media aguda; Relleno ≥ 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos

Tabla XLV. Exploración clínica al ingreso según microorganismo

a) Meningitis por *N. meningitidis*

Además de la elevación de la temperatura por encima de 37ºC, el dato más frecuente a la exploración en urgencias fue la presencia de petequias (87,5%); casi la mitad de los casos (48,1%) a su llegada, presentaron equimosis. El 53,8% tenían mal aspecto general; la temperatura era mayor de 39ºC en un 21,5%; el signo de Brudzinski fue positivo en un 53% de los casos, y Kernig en el 46,2%; había rigidez de nuca en el 66,7% de los niños y envaramiento de raquis en un 60%. Un 12,5% tenían otitis a la exploración. El relleno capilar estaba enlentecido en el 22,5% de los casos y había disminución del nivel de consciencia (Glasgow menor o igual de 13) en el 42,5%. Sólo somnolencia encontramos en el 13,7%. Un niño presentaba estrabismo.



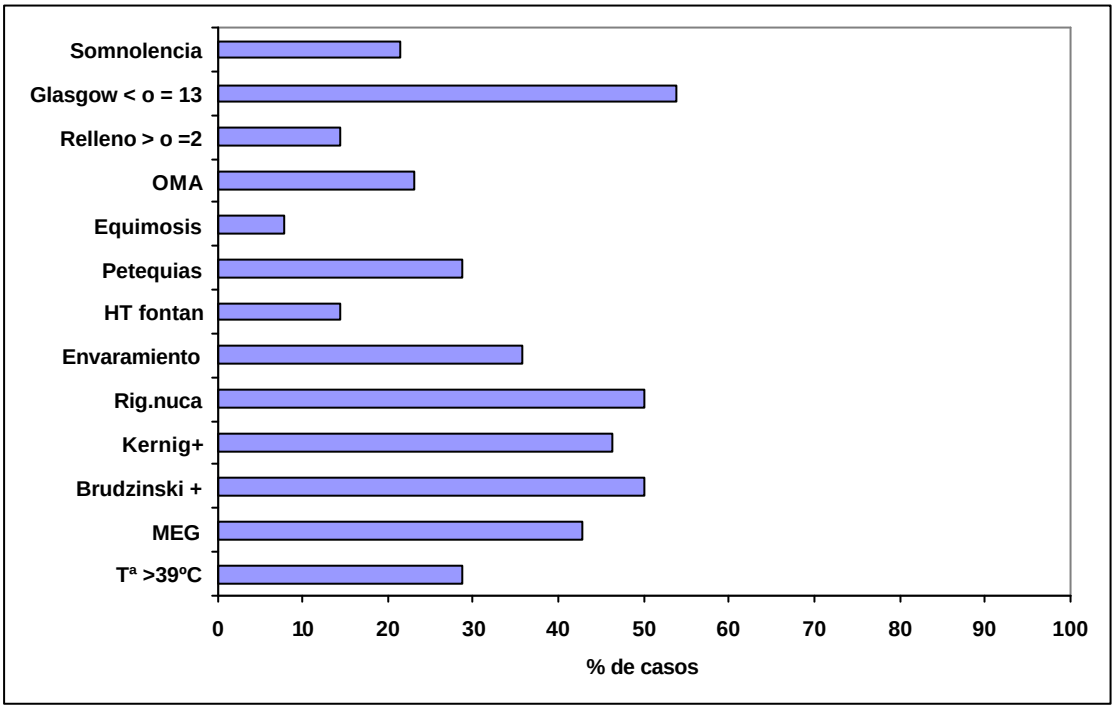
Relleno > o = 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos; OMA: Otitis media aguda; HT fontan.: hipertensión de la fontanela; Rig.nuca: Rigidez de nuca; MEG: mal estado general.

Figura 35. Meningitis por N. meningitidis. Exploración clínica en urgencias

b) Meningitis por *Hi*b

Tenían fiebre mayor de 39ºC el 28,6% de los casos; había mal estado general en el 42,9%; el signo de Brudzinski fue positivo en el 50% de los casos y el de Kernig en un 46,2%. Había rigidez de nuca en el 50% de los niños y envaramiento de raquis en un 35,7%.

La presencia de petequias ocurrió en el 28,6% y de equimosis en un 7,7%. Presentaba otitis el 23,1%.El relleno capilar estaba enlentecido en el 14,3% de los casos. Más de la mitad de los niños (53.8%) tenían Glasgow menor de 14. Somnolencia aislada ocurrió en el 21,4% de los casos.

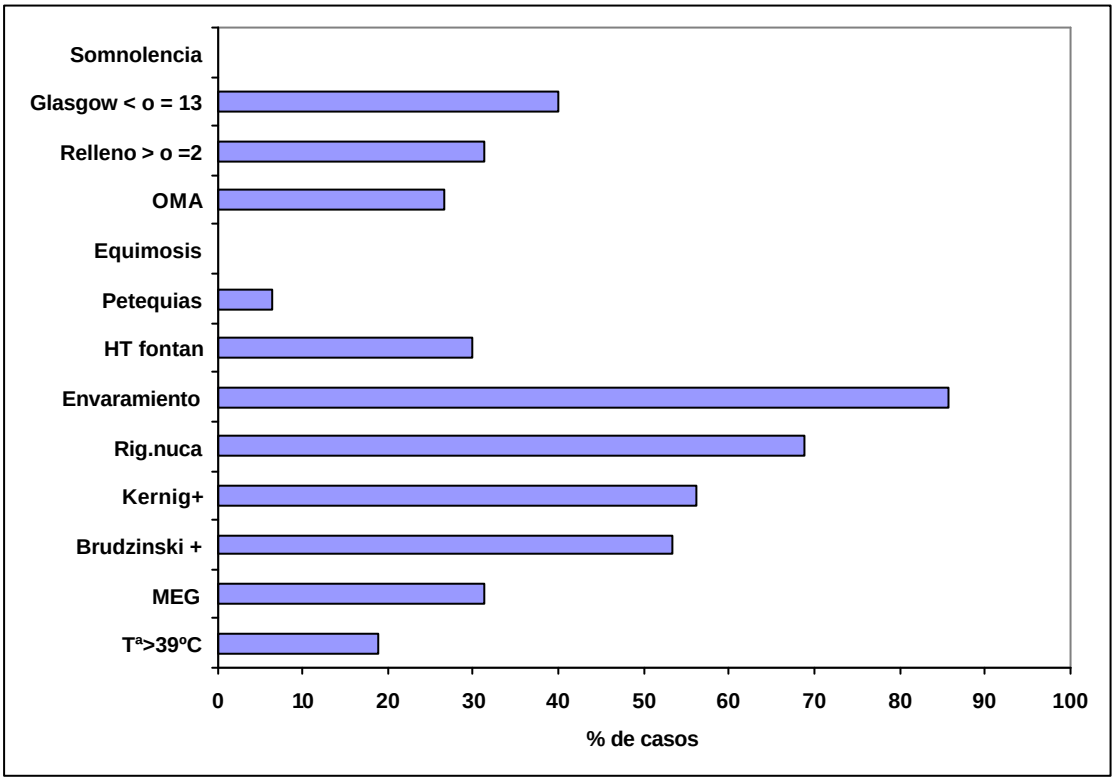


Relleno > o = 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos; OMA: Otitis media aguda; HT fontan.: hipertensión de la fontanela; Rig.nuca: Rigidez de nuca; MEG: mal estado general.

*Figura 36. Meningitis por Hi*b*. Exploración clínica en urgencias*

c) Meningitis por *S. pneumoniae*

El signo más frecuentemente observado en la exploración fue el envaramiento de raquis, que apareció en un 85,7% de los niños. La fiebre era mayor de 39ºC en un 18,8%. Presentaban mal aspecto general el 31,3%. Los signos de Brudzinski y Kernig eran positivos en el 53,3% y 56,3% de los pacientes, respectivamente. Casi un tercio de los niños tenia la fontanela abombada. El 6,3% presentaba petequias y en ningún caso se apreciaron equimosis. Más de la cuarta parte (26,7%) asociaba OMA. El relleno capilar fue mayor o igual de 2 segundos en el 31,3%. Un 40% tenia disminución del nivel de consciencia.

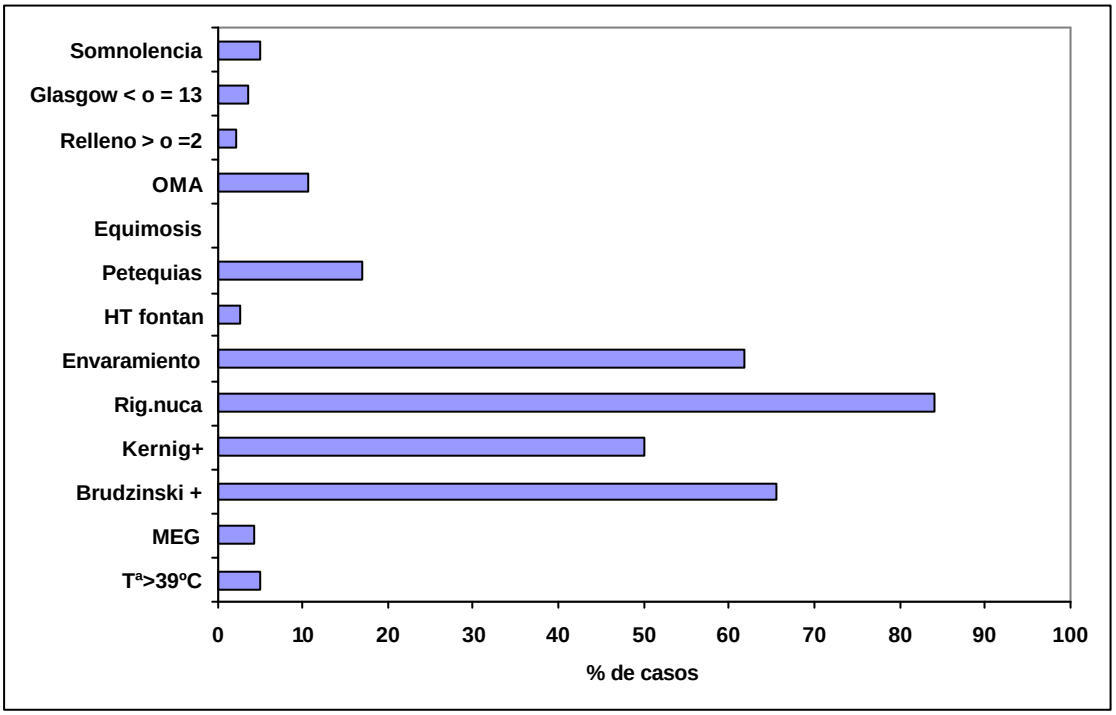


Relleno > o = 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos; OMA: Otitis media aguda; HT fontan.: hipertensión de la fontanela; Rig.nuca: Rigidez de nuca; MEG: mal estado general.

Figura 37. Meningitis por S. pneumoniae. Exploración clínica en urgencias

d) Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo

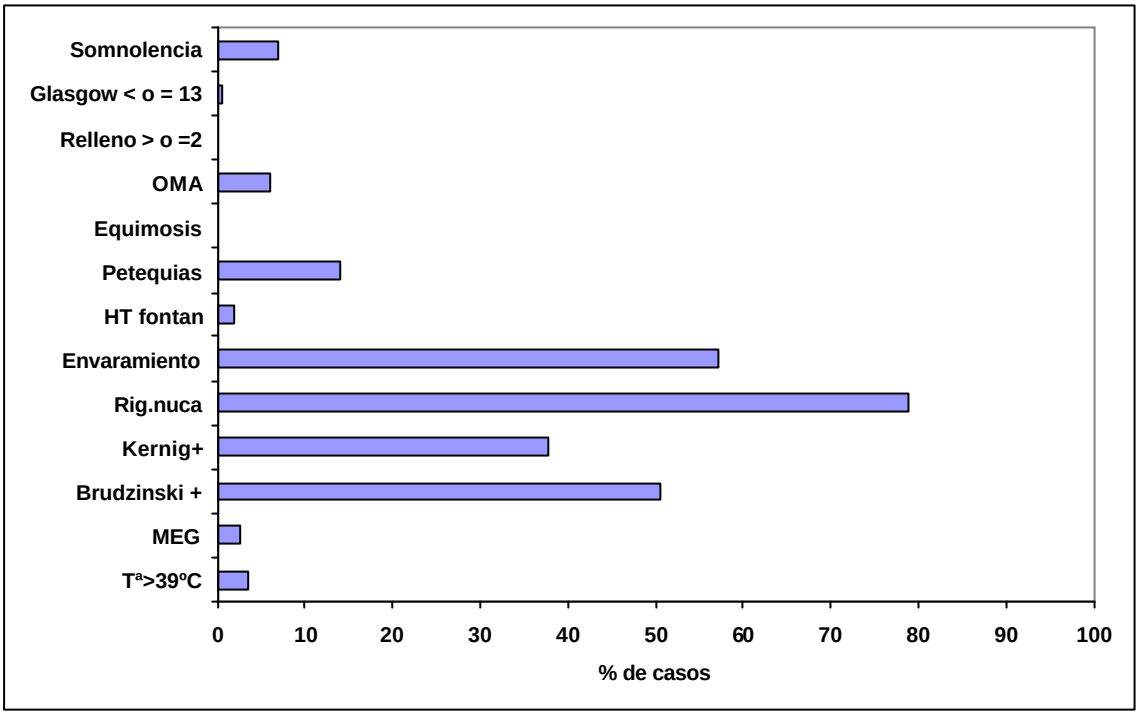
El signo más frecuente a la exploración fue la rigidez de nuca, con un 84,2% de los casos. En menos de un 5% de los niños la fiebre superaba los 39ºC. Solo había mal estado general en el 4,2%. El 65,6% tenía Brudzinski +, el 50%, Kernig + y el 61,8%, envaramiento de raquis. La hipertensión de la fontanela estaba presente solo en el 2,6%. Había petequias en el 17% de los casos y ninguno tenía equimosis. Un 10,7% presentaba OMA. El relleno capilar estaba enlentecido en el 2,1%. En un 4,5% la puntuación de Glasgow a su llegada a urgencias fue menor de 14. Presentaron sólo somnolencia el 4,9%.



Relleno > o = 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos; OMA: Otitis media aguda; HT fontan: hipertensión de la fontanela; Rig.nuca: Rigidez de nuca; MEG: mal estado general.

Figura 38. Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo. Exploración clínica en urgencias

e) Meningitis linfocitarias benignas



Relleno > o = 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos; OMA: Otitis media aguda; HT fontan.: hipertensión de la fontanela; Rig.nuca: Rigidez de nuca; MEG: mal estado general.

Figura 39. Meningitis linfocitarias benignas. Exploración clínica en urgencias

El signo más frecuente a la exploración fue la rigidez de nuca, con un 78,9% de los casos. En el 96,5% de los niños la fiebre no alcanzaba los 39ºC. Solo había mal estado general en el 2,6%. El 50,5% tenía Brudzinski +, el 37,7% Kernig + y el 57,2% envaramiento de raquis. La hipertensión de la fontanela estaba presente en el 1,8%. Había petequias en el 13,9% de los casos y ninguno tenía equimosis. El 5,9% presentaba OMA. El relleno capilar fue normal en todos los niños. Sólo hubo afectación del nivel de consciencia en el 0,4%. Presentaron únicamente somnolencia el 6,9%.

f) Meningitis tuberculosas

Uno de los dos casos estaba asintomático; el otro presentaba temperatura menor de 39ºC, mal estado general, disminución del nivel de conciencia y salvo la hipertensión fontanelar, todos los signos meníngeos eran positivos. No tenía exantemas ni otitis.

Comparación exploración clínica según tipo de meningitis

Comparando los datos de exploración en urgencias según los tipos de meningitis (meningitis linfocitarias benignas o MLB, meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo o MBSI y meningitis bacterianas con identificación de microorganismo o MBI), observamos que:

a) La temperatura en urgencias mayor de 39ºC, que aparecía entre un 18,8% y 28,6% en las MBI y sólo en el 3,5% de las MLB, se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.000). Con respecto a las meningitis linfocitarias benignas, el riesgo de temperatura alta se multiplica por 1,5 en las meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo (no significativo) y por 8 en las bacterianas con identificación de microorganismo (significativo), OR=1.439, 7.835 , IC(95%)=[0.510, 4.057], [3.388, 18.119] respectivamente para MBSI y MBI.

b) El mal estado general en la exploración inicial también se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.000). Con respecto a MLB, el riesgo de mal estado general se multiplica por 1,5 en MBSI (no significativo) OR=1.647, IC(95%)=[0.521, 5.209], y es 36 veces mayor en las MBI (significativo), OR=36.000, IC(95%)= [14.742, 87.912]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes bacterias.

c) Los signos meníngeos más frecuentemente encontrados fueron rigidez de nuca y envaramiento de raquis, superiores en frecuencia a Kernig y Brudzinski que sólo fueron positivos en la mitad de los casos.

Fue significativa (p=0.017) la positividad del signo de Brudzinsky respecto al tipo de meningitis. En relación a MLB, el riesgo de Brudzinsky positivo se mantiene igual en MBSI (no significativo) OR=1.091, IC(95%)=[0.674, 1.766], y se multiplica por 2 en MBI (significativo), OR=1.877, IC(95%)=[1.200, 2.935].

La existencia del signo de Kernig no se asoció significativamente al tipo de meningitis, aunque apunta significación (p=0.056), en el sentido de que es más fácil encontrarlo en las meningitis bacterianas (MBI) que en MLB.

La rigidez de nuca sí se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.002). Con respecto a MLB, el riesgo de rigidez de nuca se multiplica por 1,5 en MBSI (OR no significativo) OR=1.424, IC(95%)=[0.808, 2.509], y se divide por 2 en las MBI (significativo), OR=0.490, IC(95%)=[0.292, 0.822].

Destaca hipertensión de la fontanela en el 30% de las meningitis por *S. pneumoniae* y en el 14,3% de las producidas por *Hi*b. En el resto de casos fue excepcional.

f) La presencia de petequias se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.000). Con respecto a MLB, el riesgo de petequias se multiplica por 1,3 en MBSI (OR no significativo) OR=1.269, IC(95%)=[0.713, 2.259], y por 13 en MBI (significativo), OR=13.259, IC(95%)=[7.664, 22.938]. Sí son significativas las diferencias por microorganismos; la presencia de petequias se asoció significativamente con la bacteria productora, apareciendo con más frecuencia en la meningitis meningocócica (p=0,000). En casi la mitad de los casos de *N. meningitidis* había equimosis. Este signo solo se observó además en un caso de *Hi*b.

g) La otitis se observó con mayor frecuencia en las meningitis por S. *pneumoniae* e *Hi*b, sin diferencias significativas por microorganismos ni tipo de meningitis.

h) Una puntuación de Glasgow menor o igual a 13, se asoció significativamente al tipo de meningitis (p=0.000). Con respecto a MLB, el riesgo de Glasgow más bajo se multiplica por 8 en MBSI (OR no significativo) OR=8.321, IC(95%)=[0.962, 71.971], y por 175 en MBI (significativo), OR= 175.672, IC(95%)=[23.757, 1299.030].

Hubo alteración de conciencia en alguna medida en el 40% de las meningitis meningocócicas y neumocócicas y en más de la mitad de las meningitis por *Hi*b. No se observó asociación estadística entre el nivel de conciencia y la bacteria productora de meningitis.

4.3.2.2. EXPLORACIÓN CLÍNICA EN URGENCIAS POR GRUPOS DE EDAD

	1-2 meses	*3-23 meses*	*2-5 años*	*6-15 años*	*Total*
Fiebre >39ºC	13,8%	14,5%	7,7%	4,7%	7,9%
Mal estado general	17,2%	27,1%	11,3%	11,0%	13,8%
Brudzinski +	0%	19,2%	67,5%	57,5%	54,8%
Kernig +	0%	20,8%	50,0%	47,8%	43,0%
Rigidez nuca	8,0%	37,5%	88,5%	84,1%	76,5%
Envaramiento de raquis	12,0%	37,0%	63,8%	67,6%	58,5%
HT fontanela	17,2%	12,3%	0%	0%	3,4%
Petequias	17,2%	45,7%	19,8%	29,2%	26,6%
Equimosis	3,6%	22,9%	6,8%	4,7%	8,2%
OMA	10,7%	22,2%	9,4%	3,8%	9,3%
Relleno ≥ 2	13,8%	11,4%	4,1%	5,2%	6,1%
Glasgow =13	10,7%	21,7%	8,6%	10,5%	11,2%

HT fontanela: hipertensión fontanela; OMA: Otitis media aguda; Relleno ≥ 2: Relleno capilar mayor o igual de 2 segundos

Tabla XLVI. Exploración clínica al ingreso por grupos de edad

En el grupo de 1 a 3 meses había fiebre >39ºC en el 13,8%; mal estado general en el 17,2%; los signos de Kernig y Brudzinski fueron negativos en todos los casos; se refería rigidez de nuca a la exploración en el 8% y envaramiento en el 12%. El 17,2% de los niños tenía la fontanela abombada; un 17,2% presentaba petequias y el 3,6% equimosis. Había otitis en el 10,7%, enlentecimiento del relleno capilar en el 13,8% y disminución de consciencia en un 11,7%.

En el grupo de 3 meses a 2 años el signo más frecuente encontrado fueron las petequias (en un 45,7%); las equimosis estaban presentes en un 22,9% de los niños. Había fiebre alta en el 14,5% y mal estado general en más de la cuarta parte de los niños (27,1%). Presentaron Brudzinski + el 19,2% y Kernig + el 20,8%; un 37,5% tenía rigidez de nuca y el mismo tanto por ciento envaramiento de raquis. El 12,3% presentaba abombamiento de fontanela. Había otitis en la quinta parte de los casos (22,2%). La puntuación de Glasgow era menor o igual a 13 en el 21,7%.

En los niños entre 2 y 6 años el signo más frecuente fue la rigidez de nuca, con un porcentaje del 88,5%, y en segundo lugar el signo de Brudzinski + en un 67,5%. Tenían envaramiento de raquis el 63,8% y Kernig + el 50%. Solo hubo fiebre alta en el 7,7% de los casos y mal estado general en el 11,3%. Casi un 20% de los casos presentaba petequias y el 6,8% equimosis. El 8,6% tenía afectación del nivel de consciencia.

El grupo de edad mayores de 6 años tiene unos resultados en exploración clínica muy similares a los del grupo de 2 a 6 años.

Comparación exploración clínica según grupos de edad

Al comparar los hallazgos en la exploración clínica por grupos de edad, existen diferencias significativas (p=0.000) de la presencia de signos meníngeos (Brudzinski, Kernig, rigidez de nuca y envaramiento de raquis) en relación con la edad; todos los signos son más frecuentes en los grupos mayores de 2 años frente a los menores.

El grupo de menores de 2 años tiene de forma significativa (p=0.001) mayor tendencia a presentar otitis que el grupo de mayores. Aunque existe mayor frecuencia de casos en cuanto a temperatura mayor de 39ºC, grave afectación del estado general, equimosis, enlentecimiento del relleno capilar y afectación del nivel de consciencia (Glasgow menor de 14) en el grupo menor de 2 años, las diferencias no son significativas.

4.3.2.3. OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A MENINGITIS LINFOCITARIAS BENIGNAS

	N. meningitidis	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*
Fotofobia	1	0	0	12 (8,4%)	29 (12,60%)
D. abdominal	2	0	1	11 (7,74%)	21 (9,13%)
FA	1	1	0	9 (6,33%)	6 (2,60%)
S. catarrales	2	1	1	9 (6,33%)	5 (2,17%)
Mialgias	0	0	0	4 (2,81%)	3 (1,30%)
Exantema(*)	0	1	0	6 (4,22%)	9 (3,91%)
Ataxia	0	0	0	1(0,70%)	1(0,43%)
Parotiditis	0	0	0	0	2 (0,86%)

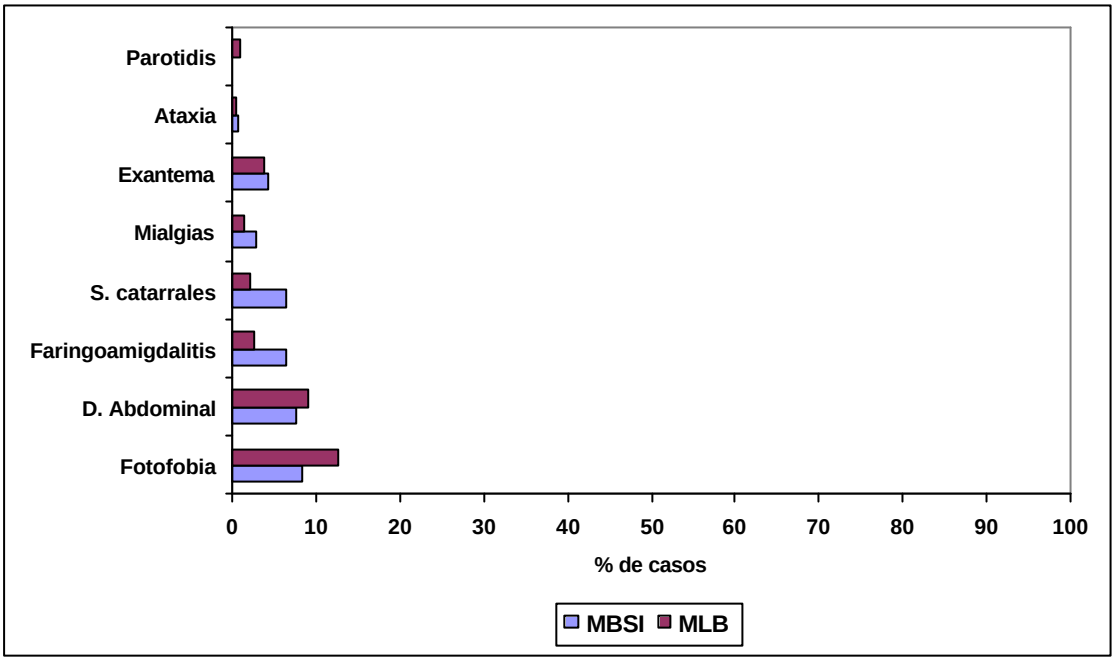
D. abdominal: Dolor abdominal. FA: Faringoamigdalitis. S. catarrales: Síntomas catarrales (rinorrea, tos, conjuntivitis). MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas.

(*) 2 casos de varicela, 2 casos de Herpes Zoster incluidos en MLB y 12 exantemas maculo-papulosos.

Tabla XLVII. Manifestaciones clínicas asociadas a meningitis linfocitarias benignas. Comparación de frecuencia en otros grupos

Otros signos y síntomas, encontrados con más frecuencia en las meningitis linfocitarias benignas, fueron, en primer lugar fotofobia en 29 niños (12,6%) y en segundo dolor abdominal, en 21 casos (9,13%). Otros síntomas menos frecuentes fueron: exantema (la mayoría maculo-papulosos inespecíficos; 2 casos presentaban varicela y 2 herpes zoster) en el 3,91%; faringoamigdalitis (2,6%); síntomas catarrales (2,17%); mialgias (1,30%), parotiditis en 2 casos y ataxia en uno.

En el grupo de las MBSI también encontramos con alguna frecuencia estos signos y síntomas: tenían fotofobia, 12 niños (8,4%), dolor abdominal, 11 niños (7,74%); en 9 casos hubo faringoamigdalitis y en el mismo número síntomas catarrales (6,33%); exantema maculo-papuloso apareció en el 4,22% de los casos y con menos frecuencia hubo mialgias (2,81%) y ataxia en 1 caso.



S. catarrales: Síntomas catarrales (rinorrea, tos, conjuntivitis). FA: Faringoamigdalitis. D. abdominal: Dolor abdominal. MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas.

Figura 40. Manifestaciones clínicas asociadas a meningitis posiblemente bacterianas sin identificación de microorganismo y a meningitis linfocitarias benignas

4.4 RESULTADOS CITOQUÍMICOS

4.4.1 PLEOCITOSIS EN LCR

4.4.1.1. DATOS SEGÚN MICROORGANISMO

Nº células LCR	*N. meningitidis*	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*Total*
<100	19	2	2	0	134	157
100-1.000	25	2	6	114	90	237
1001-10.000	30	9	8	22	6	75
>10.000	6	1	0	6	0	13
Total	80	14	16	142	230	482

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas.

Tabla XLVIII. Celularidad en LCR en las meningitis. Distribución según microorganismos

a) *N. meningitidis*

El 23,75% de los casos tenía menos de 100 células en LCR. El 31,25%, entre 100 y 1.000. En el 37,5% el recuento varió entre 1.001 y 10.000 células y en un 7,5% la celularidad fue mayor de 10.000.

b) *Hi*b

La mayoría (64,28%) de muestras de LCR en las que se identificó *Hi*b tuvieron un número de células entre 1.001 y 10.000. Hubo 2 casos (14,28%) con menos de 100 células y otros 2 entre 100 y 1.000. 1 caso tuvo más de 10.000 células.

c) *S. pneumoniae*

El 12,5% de los casos tenía menos de 100 células en LCR. Un 37,5%, entre 100 y 1.000. En el 50% el recuento varió entre 1.001 y 10.000 células; no hubo ningún caso con pleocitosis mayor de 10.000.

d) Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo

Un 80,28% de los niños tenían entre 100 y 1.000 células en su LCR. El 15,49%, entre 1.001 y 10.000. En el 4,2% el recuento fue mayor de 10.000 células y ninguno tenía menos de 100 células.

e) Meningitis linfocitarias benignas

El número de células en LCR en este grupo fue: menos de 100 células: 58,26%; entre 100 y 1.000 células, el 39,13%; entre 1.001 y 10.000 células, el 2,60%, y con más de 10.000 células no hubo ningún caso.

4.4.1.2. COMPARACIÓN POR GRUPOS

a) Comparación de meningitis bacterianas según microorganismos

Si comparamos los 4 grupos de meningitis bacterianas, existe asociación (p=0.000) entre el número de células y la identificación o no de microorganismo, pues las MBSI tienen una pleocitosis en LCR menor que el resto de las meningitis bacterianas.

b) Meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas

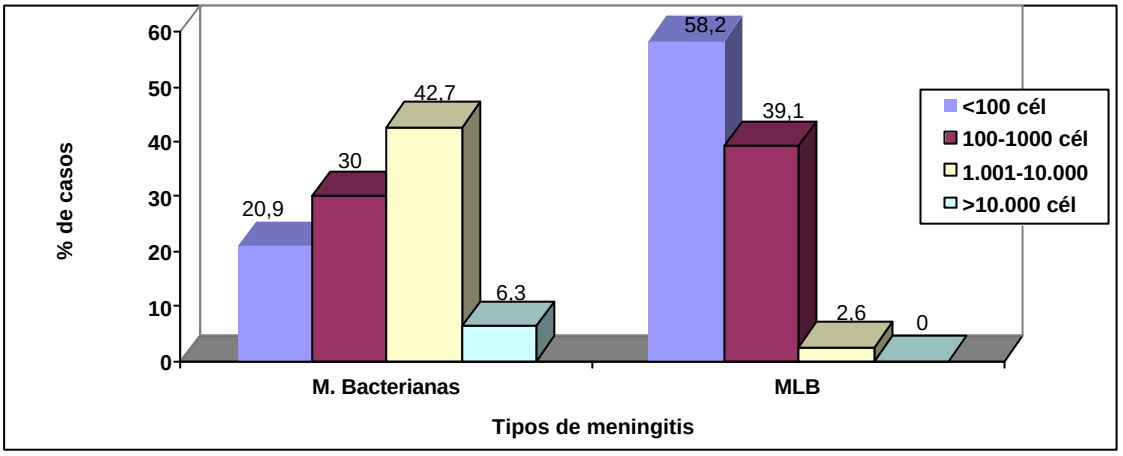
Nº células LCR	*M. Bacterianas*	*%*	*MLB*	*%*	*Total*
<100	23	20,9	134	58,2	157
100-1.000	33	30	90	39,1	123
1001-10.000	47	42,7	6	2,6	53
>10.000	7	6,3	0	0	7
Total	110	100	230	100	340

*M. Bacterianas: incluye las producidas por N. meningitidis, Hi*b y *S. pneumoniae; MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Tabla XLIX. Celularidad en LCR en las meningitis bacterianas vs linfocitarias benignas

El número de células en LCR para las meningitis bacterianas con identificación de microorganismo fue: menos de 100 células: 20,9%; entre 100 y 1.000 células, 30%; entre 1.001 y 10.000 células, el 42,7%, y más de 10.000 células el 6,3%.

Comparando los dos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas (p=0.000) por lo que respecta al número de células, con una mayor frecuencia de casos de meningitis linfocitarias benignas que tienen menos de 100 células. Nuestro estudio estadístico indica que la variable número de células es apta para ser utilizada como test diagnóstico de meningitis linfocitarias benignas frente a meningitis bacterianas (área bajo la curva ROC=0.757, p=0.000) en el sentido siguiente: atendiendo a la tabla de valores de la curva ROC, un valor apropiado para utilizar como punto de corte podría ser 250: es decir, <250 = meningitis linfocitarias benignas y >250= resto de meningitis. Este punto de corte tiene asociadas aproximadamente una sensibilidad de 0.8 y una especificidad de 0.77.



M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis*, *Hi*b y *S. pneumoniae*. *MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Figura 41. Análisis citoquímico del LCR. Número de células en las meningitis bacterianas y meningitis linfocitarias benignas

4.4.2. PORCENTAJE DE PMN EN LCR

4.4.2.1. DATOS SEGÚN MICROORGANISMOS

En todos los casos de meningitis (tabla L) se observa predominio del tanto por cien mayor de 60 PMN, sobre el porcentaje menor o igual de 60.

% PMN	*N. meningitidis*	*Hi*b	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*Total*
=60 %	14	5	3	0	26	48
>60 %	66	9	13	142	204	434
Total	80	14	16	142	230	482

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas.

Tabla L. Porcentaje de leucocitos PMN en LCR. Distribución según microorganismos

4.4.2.2. COMPARACIÓN POR GRUPOS

a) Comparación de meningitis bacterianas según microorganismos

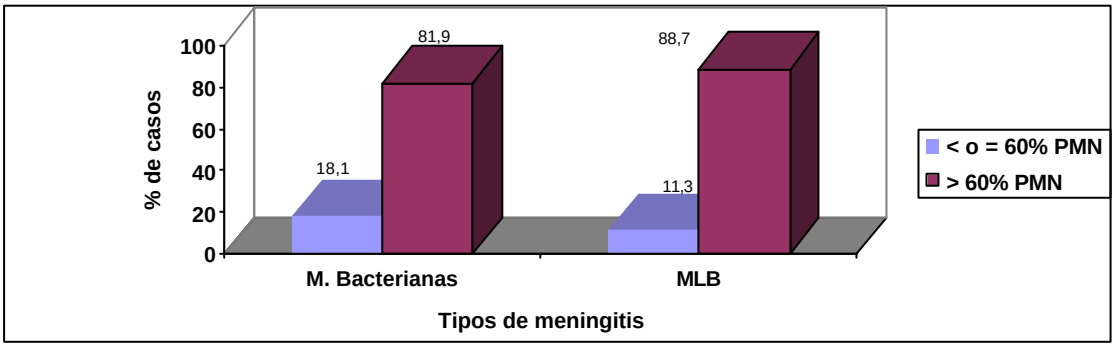
No se encuentra asociación entre el porcentaje de PMN en LCR y la etiología de la meningitis (p=0.444).

b) Comparación meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas

%PMN	*M. Bacterianas*	*% Bact*	*MLB*	*% MLB*	*Total*
=60%	20	18,1	26	11,3	46
>60%	90	81,9	204	88,7	294
Total	110	100	230	100	340

M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis, Hi*b y *S. pneumoniae. MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Tabla LI. Porcentaje de leucocitos PMN en LCR según meningitis bacterianas vs linfocitarias benignas



M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis, Hi*b y *S. pneumoniae. MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Figura 42. Análisis citoquímico del LCR. Porcentaje de leucocitos polimorfonucleares en meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas

El 81,9% de las meningitis bacterianas y el 88,7% de las MLB tuvieron un porcentaje mayor de 60% de PMN en LCR. La variable % de PMN no es apta para ser utilizada como test diagnóstico para diferenciar meningitis bacterianas de linfocitarias benignas. (Área bajo la curva ROC=0.477, p=0.488).

4.4.3. GLUCORRAQUIA

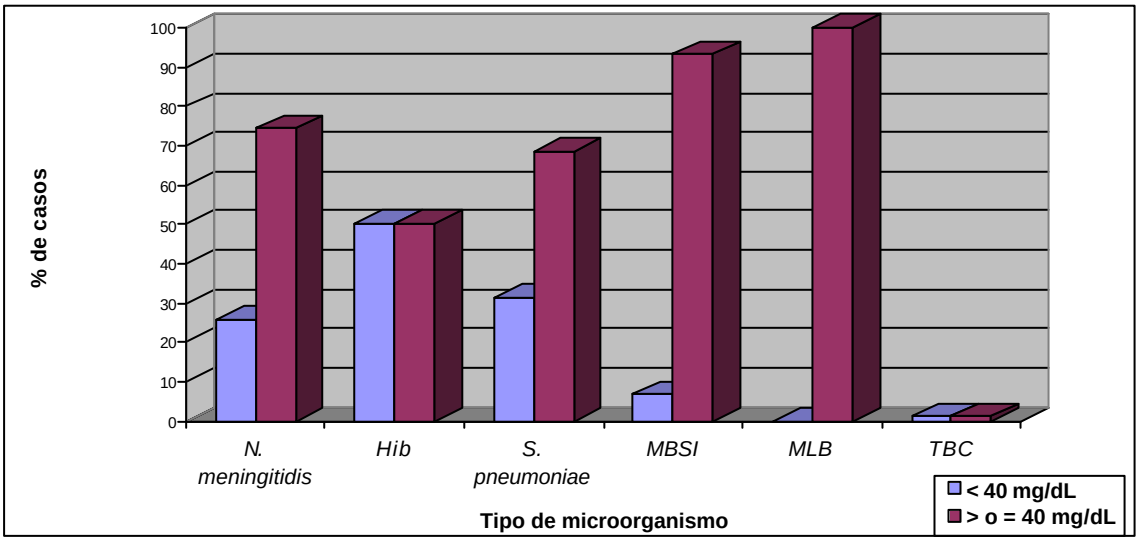
4.4.3.1. DATOS SEGÚN MICROORGANISMOS

Glucorraquia	*N. meningitidis*	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*	*Total*
<40 mg/dL	20	7	5	16	0	1	49
≥40 mg/dL	58	7	11	126	227	1	430
Total	78	14	16	142	227	2	479

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.

Tabla LII. Glucorraquia. Distribución según microorganismo

Las cifras de glucosa en LCR fueron inferiores a 40 mg/dL, en el 25,6% de los casos de *N. meningitidis*, en el 50% de los casos de *Hi*b, en el 31,25% de los producidos por *S. pneumoniae*, y en el 6,61% de las meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo. No hubo ningún caso con glucorraquia menor de 40 mg/dL en el grupo de las meningitis linfocitarias benignas. Por lo que respecta a las meningitis tuberculosas, en uno de los dos casos la glucorraquia fue menor de 40 mg/dL, concretamente 38 mg/dL (32,7% de la glucemia) y en el otro algo mayor: 49 mg/dL (53% de la glucemia).



MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.

Figura 43. Análisis citoquímico del LCR. Glucorraquia. Distribución según microorganismo

4.4.3.2. COMPARACIÓN POR GRUPOS

a) Comparación de meningitis bacterianas según microorganismos

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los valores de glucosa en LCR según el microorganismo productor de la meningitis. En las meningitis por *Hi*b y tuberculosas la glucorraquia es menor en relación a los otros tipos (p=0.000).

b) Comparación meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas

Glucorraquia/Glucemia	*M. Bacterianas*	*%*	*MLB*	*%*	*Total*
<60%	71	69,6	122	55,2	193
≥60%	31	30,4	99	44,8	130
Total	102	100	221	100	323

M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis, Hi*b y *S. pneumoniae. MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Tabla LIII. Glucorraquia/glucemia según tipo de meningitis

El porcentaje de glucosa en LCR en relación a la glucemia podría ser utilizada como test para diferenciar meningitis linfocitarias benignas respecto al resto de meningitis (área bajo la curva ROC=0.692, p=0.000), en el sentido siguiente: los valores mayores en el porcentaje de glucorraquia/glucemia indican una mayor evidencia de meningitis linfocitarias benignas. Atendiendo a la tabla de valores de la curva ROC, un valor apropiado para utilizar como punto de corte podría ser 54: >54 %= meningitis linfocitarias benignas y < 54% = resto de meningitis. Este punto de corte tiene asociadas aproximadamente una sensibilidad de 0.7 y una especificidad de 0.66.

4.4.4. PROTEINORRAQUIA

4.4.4.1. DATOS SEGÚN MICROORGANISMOS

Proteínas LCR	*N. meninitidis*	*Hi*b	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*	*Total*
<50 mg/dL	32	2	2	45	153	1	235
50-100 mg/dL	13	4	2	72	52	1	144
>100 mg/dL	30	7	10	21	13	0	81
Total	75	13	14	138	218	2	460

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.

Tabla LIV. Proteinorraquia. Distribución por microorganismos

a) *N. meningitidis*

En el 42,6% de los casos la proteinorraquia fue menor de 50 mg/dL. En el 17% los valores oscilaron entre 50 y 100 mg/dL y en el 40% se situaron por encima de 100 mg/dL. Se observa que la mayoría de los casos de este grupo (59,6%) tuvieron unos valores de proteínas menores de 100 mg/dL.

b) *Hi*b

En el 53% de los casos las proteínas en LCR superaron los 100 mg/dL. En el 30,7% los valores estuvieron entre 50 y 100 y en el 15,3% no alcanzaron los 50 mg/dL.

c) *S. pneumoniae*

En el 71,4% la proteinorraquia fue mayor de 100 mg/dL. En el 14,28% las cifras de proteínas variaron entre 50 y 100 mg/dL y en el 14,28% restante fueron menores de 50 mg/dL.

d) Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo

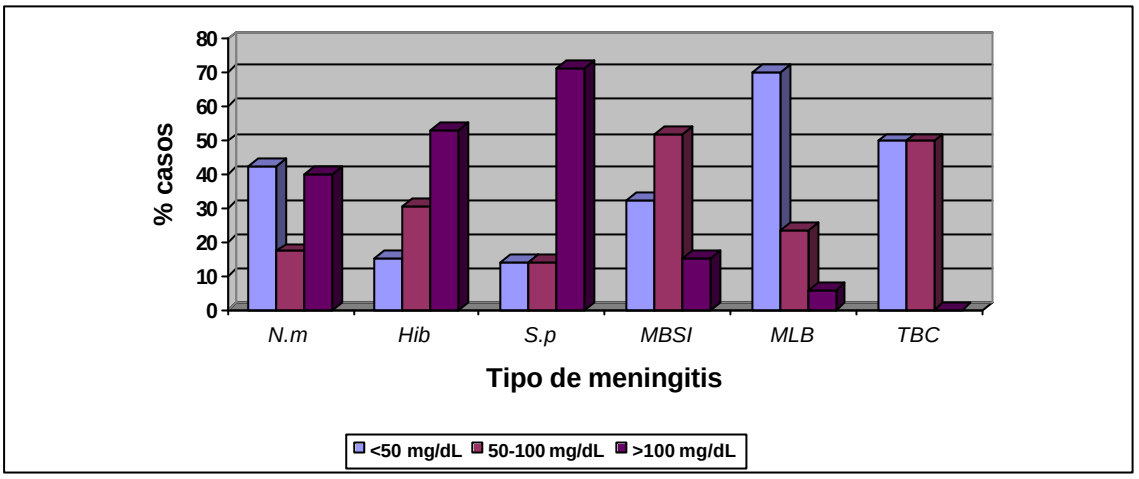
En el 32,6% de los casos la proteinorraquia fue menor de 50 mg/dL. En el 52,1% se dieron valores entre 50 y 100 mg/dL. El 15,2% superó los 100 mg/dL.

e) Meningitis linfocitarias benignas

En el 70,1% de los casos las proteínas en LCR no superaron los 50 mg/dL. En el 23,8%, los valores se situaron entre 50 y 100 mg/dL, y en el 5,9% fueron mayores de 100 mg/dL.

f) Meningitis tuberculosas

Un caso tenía menos de 50 mg/dL y el otro entre 50 y 100 mg/dL.



N.m: N. meningitidis; Hib: H. influenzae b*; S:p: S. pneumoniae; MBSI:* M.bacteriana sin identificación de microorganismo; *MLB*: Meningitis linfocitaria benigna; *TBC*: Meningitis tuberculosa

Figura 44. Proteinorraquia. Distribución según tipo de meningitis

4.4.4.2. COMPARACIÓN POR GRUPOS

a) Comparación de meningitis bacterianas según microorganismos

Existen diferencias estadísticamente significativas (p=0.000) entre los distintos tipos de microorganismos y los valores de proteínas en LCR. Los mayores valores se observan en las meningitis por *S. pneumoniae* y en segundo lugar por *Hi*b.

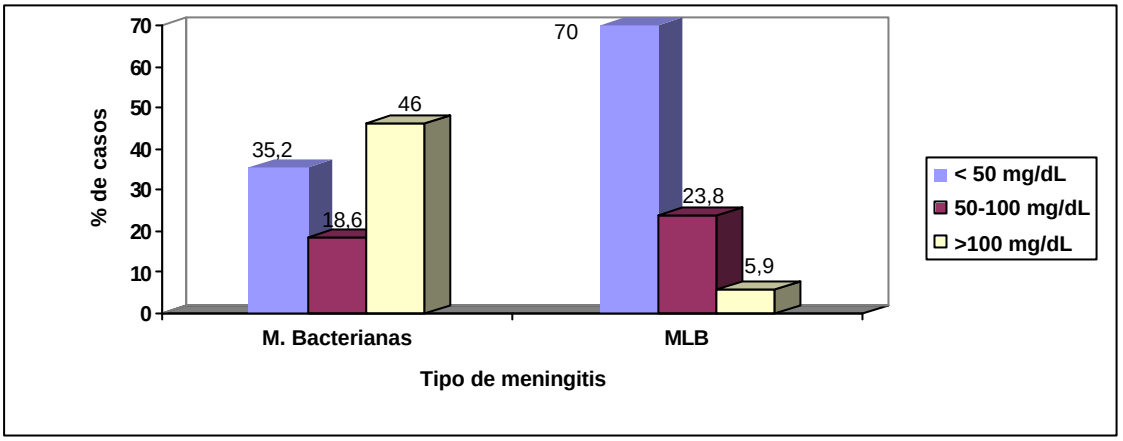
b) Comparación meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas

Proteínas	*M. Bacterianas*	*%*	*MLB*	*%*	*Total*
<50 mg/dL	36	35,2	153	70,0	189
50-100 mg/dL	19	18,6	52	23,8	71
>100 mg/dL	47	46	13	5,9	60
Total	102	100	218	100	320

M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis, Hi*b y *S. pneumoniae. MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Tabla LV. Proteinorraquia. Distribución según tipo de meningitis

Existe asociación (p=0.000) entre el valor de proteínas en LCR y el tipo de meningitis, debida a la menor cantidad de proteínas en LCR que va asociada a las meningitis linfocitarias benignas.



M.Bacterianas: incluye los casos de *N. meningitidis, Hi*b y *S. pneumoniae. MLB: Meningitis linfocitarias benignas.*

Figura 45. Proteinorraquia en meningitis bacterianas vs meningitis linfocitarias benignas.

La cantidad de proteínas en LCR podría ser utilizada como test diagnóstico para diferenciar meningitis linfocitarias benignas vs resto de meningitis (área bajo la curva ROC=0.743, p=0.000), en el sentido siguiente: los valores menores de proteínas en LCR indican una mayor evidencia de linfocitarias benignas. Atendiendo a la tabla de valores de la curva ROC, un valor apropiado para utilizar como punto de corte podría ser 50: <50 mg/dL= meningitis linfocitarias benignas ; >50 mg/dL= meningitis bacterianas. Este punto de corte tiene asociadas aproximadamente sensibilidad y especificidad de 0.75.

4. 5. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

4.5.1. MENINGITIS BACTERIANAS

4.5.1.1. SENSIBILIDAD DE LOS MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS

	GRAM	*Ag capsulares*	*Cultivo LCR*	*Hemocultivo*
Men C	2/13 (15,4%)	3/12 (25,0%)	11/14 (78,6%)	8/14 (57,1%)
Men B	10/27 (37,0%)	4/25 (16,0%)	21/31 (67,7%)	12/26 (46,2%)
Men SI	9/30 (30,0%)	2/30 (6,7%)	11/32 (34,4%)	6/29 (20,7%)
*Hi*b	11/14 (78,6%)	5/10 (50,0%)	9/14 (64,3%)	5/13 (38,5%)
S. pneumoniae	12/16 (75,0%)	10/15 (66,7%)	13/16 (81,3%)	6/16 (37,5)
Otros	2/5 (40%)	1/5 (20%)	5/5 (100%)	2/5 (40%)

Men C: *N. meningitidis* serogrupo C; Men B: *N. meningitidis* serogrupo B; Men SI: *N. meningitidis* sin identificación de serogrupo (Incluye meningococos en los que no se identificó o no constaba el serogrupo, y aquellos en los que el diagnóstico se basó en criterios clínicos). Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Stafilococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla LVI . Casos identificados por cada método de diagnóstico microbiológico

a) *N. meningitidis* serogrupo C

En este grupo la tinción de Gram fue positiva en el 15,4% de bs casos; los Ags capsulares en LCR en el 25%; el cultivo de LCR en el 78,6% y el hemocultivo en el 57,1%.

b) *N. meningitidis* serogrupo B

El método de Gram fue positivo en el 37% de los casos; los Ags capsulares, en el 16%, el cultivo de LCR en el 67,7% y el hemocultivo en el 46,2%.

c) *N. meningitidis* sin identificación de serogrupo

La tinción de Gram identificó microorganismo en el 30% de los casos; los Ags capsulares fueron positivos en el 6,7%; el cultivo de LCR en el 34,4% y el hemocultivo en el 20,7%. En este grupo hubo 7 casos en los que el diagnóstico se basó en criterios clínicos.

d) *Hi*b

En este grupo la tinción de Gram fue positiva en el 78,6% de los casos; los Ags capsulares en LCR en el 50%; el cultivo de LCR en el 64,3% y el hemocultivo en el 38,5%.

e) *S. pneumoniae*

El método de Gram dió resultados positivos en el 75% de los casos de meningitis neumocócicas; los Ags capsulares fueron positivos en el 66,7%; el cultivo de LCR, en el 81,3% y el hemocultivo en el 37,5% de los casos.

f) Otros

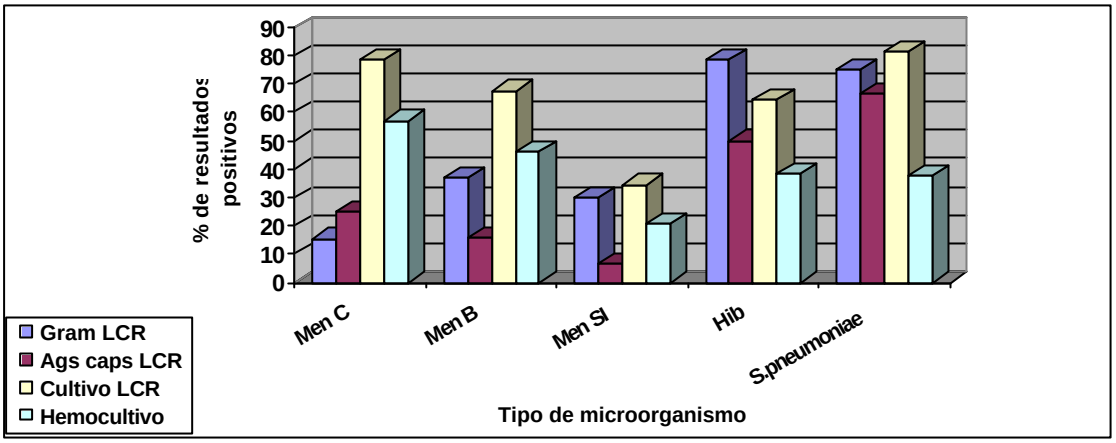
La tinción de Gram fue positiva en los casos de *Salmonella* y *E. coli*. Los Ags capsulares en el caso de *E. coli*; todos fueron positivos en el cultivo de LCR y en el hemocultivo crecieron un estafilococo coagulasa negativo y una *Salmonella*.

El tipo de microorganismo afecta significativamente (p=0.001) a la sensibilidad de la tinción de Gram. La prueba permite observar con mayor frecuencia *Hi*b y neumococos. Es menos sensible para meningococos.

También ocurre lo mismo con el porcentaje de identificaciones según la prueba de los Ags capsulares, en que el tipo de microorganismo afecta significativamente (p=0.000) a los resultados de esta prueba. El método funciona mejor cuando se trata de *Hi*b y *S pneumoniae*, especialmente en éste último.

Por lo que respecta al cultivo de LCR, también encontramos diferencias significativas en cuanto al porcentaje de identificaciones por microorganismo (p=0.000). El método parece funcionar peor en las meningitis por *N. meningitidis*, incluso peor en los casos en que no se puede identificar el serogrupo.

En cambio, no afecta significativamente (p=0.148) a los resultados positivos de los hemocultivos.



Men C: *N. meningitidis* serogrupo C.; Men B: *N. meningitidis* serogrupo B.; Men SI: *N. meningitidis* de serogrupo desconocido.

Figura 46. Sensibilidad de los métodos microbiológicos para cada microorganismo

4.5.1.2. SENSIBILIDAD DE LOS MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS EN RELACIÓN A LA ADMINISTRACIÓN PREVIA DE ANTIBIÓTICOS

	GRAM	*Ag capsulares*	*Cultivo LCR*	*Hemocultivo*
N. meningitidis	NS	NS	NS	0.021
*Hi*b	NS	NS	NS	NS
S. pneumoniae	NS	NS	NS	NS
Todos	NS	NS	NS	0.034

Tabla LVII. Relación entre la positividad del método microbiológico y la administración previa de antibióticos

No hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la administración previa de antibiótico y la positividad o no de la tinción de Gram, de la determinación de Ags capsulares ni del cultivo de LCR para ninguno de los microorganismos. En cambio, en el caso del hemocultivo, sí que existen diferencias en el grupo de meningitis meningocócicas en cuanto a la relación con la administración previa de AB y la positividad de la prueba (p=0.021); lo mismo ocurre cuando se estudia el conjunto de todas las meningitis con microorganismo identificado (p=0.034). De los 36 casos del total de meningitis identificadas por hemocultivo, 31 de ellos no había recibido AB previo, y 5 sí. Se comprobó también que el 100% de los casos de *N. meningitidis* serogrupo C con hemocultivo positivo no habían llevado tratamiento antibiótico previo, y que el 100% de los casos con hemocultivo negativo sí lo habían llevado. En el caso de *N. meningitidis* serogrupo B, el 91,7% de los casos identificados por hemocultivo no tuvieron tratamiento antibiótico previo. La administración de AB supone una OR de 0.091 sobre la detección de meningococo B mediante hemocultivo.

4.5.2. MENINGITIS LINFOCITARIAS BENIGNAS

4.5.2.1. VIRUS IDENTIFICADOS

	Número	*%*
No identificados	189	82,2
Enterovirus(*)	12	5,2
Poliovirus	0	0
Coxackie A	0	0
Coxackie B	3	1,3
Echovirus	21	9,1
Parotiditis	3	1,3
Varicela	2	0,9

(*) Enterovirus no Polio, no Coxackie, no Echo.

Tabla LVIII. Tipo de virus identificados en las meningitis linfocitarias benignas

De los 230 casos de meningitis linfocitarias benignas se identificó el agente causal en 41 casos, lo que representa el 17,8 %.

Los Picornavirus (Enterovirus) fueron los agentes más frecuentemente encontrados. De todas las identificaciones, constituyeron el 87,8%. Dentro de los enterovirus, los más frecuentemente encontrados fueron echovirus (21 casos), en segundo lugar enterovirus no polio, no coxackie, no echo (12 casos), y por último coxackie B (3 casos).

Hubo 3 casos de meningitis urlianas y 2 por varicela (que se diagnosticaron por la clínica).

En el grupo de echovirus, se identificaron 2 casos de echovirus 6, dos de echovirus 11 y uno de echovirus 30. El resto no se identificaron.

	Número de casos	*%*
No consta	6	28,6
Echovirus 6	2	9,5
Echovirus 11	2	9,5
Echovirus 30	1	4,8
Echovirus SI(*)	10	47,6

Echovirus SI(*): Echovirus no identificado.

Tabla LIX. Tipo de echovirus identificados en las meningitis linfocitarias benignas

4.5.2.2. CULTIVO DE VIRUS EN LCR

De las meningitis linfocitarias benignas, cuando se realizó el cultivo de LCR, los resultados fueron: 20,9% de cultivos positivos y 79,1% de cultivos negativos.

	Nc	*Negativo*	*Positivo*
Cultivo de virus	171 (74,3%)	46 (79,1%)	13 (20,9%)

Tabla LX. Resultados del cultivo de virus en LCR

En el grupo de las meningitis linfocitarias benignas, en 59 casos se remitió muestra al laboratorio de microbiología para cultivo de virus. De estas muestras, se obtuvieron un 20,9% de resultados positivos y un 79,1% de resultados negativos.

4.5.2.3. PCR EN LCR

En 10 casos se realizó determinación de PCR en LCR. Fueron positivos 2 casos (20%). Los 8 restantes fueron negativos.

	Nc	*Negativo*	*Positivo*
PCR virus	220 (95,6%)	8 (80%)	2 (20%)

Tabla LXI. Resultados de PCR para virus en LCR

4.5.2.4. RESULTADOS DE DETECCIÓN DE VIRUS EN HECES

	Nc	*Negativo*	*Positivo*
Virus heces	220 (95,6%)	141 (84,4%)	26 (15,6%)

Tabla LXII. Resultados de detección de virus en heces

Se remitieron al laboratorio de Microbiología 167 muestras de heces, de las cuales en 26 casos (15,6%) se identificaron virus. De estos, 16 casos (61%), fueron echovirus, 8 casos (30,5%) enterovirus (no polio, no coxackie y no echo) y en 2 casos (7,6%), coxackie B.

4.6. TRATAMIENTO

4.6.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

4.6.1.1. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO POR AÑOS

El antibiótico mayoritariamente empleado en nuestro hospital para el tratamiento de las meningitis ha sido cefotaxima, utilizado en un 64% de los casos, seguido de ampicilina, en un 22,5%. En tercer lugar se ha utilizado penicilina G de modo aislado, en un 3,6% de los casos y en similares porcentajes la asociación de cefotaxima y vancomicina o cefotaxima y ampicilina.

En los primeros años del estudio (entre 1989 y 1991), ampicilina se utilizó de forma mayoritaria, en un 64,8% de los casos, y cefotaxima en segundo lugar con un 27% de los casos. Tras una frecuencia de utilización similar de los dos antibióticos durante los años 1992 a 1995, desde 1996 se utilizó casi siempre cefotaxima en lugar de penicilina, no llegando a tratarse ningún caso más con este antibiótico a partir de 1997. Desde 1999 a 2004, el fármaco utilizado en el 87,9% fue la cefotaxima, seguido de cefotaxima + vancomicina en el 6,8%.

Se empleó cloranfenicol en 2 casos, en 1997.

Sólo en 9 casos (1,87%) fue necesario modificar la terapéutica empírica inicial tras recibir los resultados del antibiograma.

	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	Tot
Cefotaxima	11	12	7	10	3	10	6	20	47	4	11	63	18	44	37	9	312
Ampicilina	26	34	12	11	9	11	1	2	4	0	0	0	0	0	0	0	110
Penicilina G	2	2	2	0	0	0	2	0	10	0	0	0	0	0	0	0	18
Cftx+Vanco	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	3	1	4	3	2	18
Ceftriaxona	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Cftx+Ampicilina	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	2	3	0	0	2	1	16
Cftx+Ampi+Amika	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cftx+Vanco+Teico	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cftx+meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Cftx+Gentamicina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
Cftx+Ciprofloxacino	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Cloranfenicol	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Cftx + Penicilina G	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
TOTAL	40	49	22	21	13	27	11	25	67	5	15	69	20	49	42	12	487

Cftx=cefotaxima; Vanco=vancomicina; Ampi= Ampicilina; Amika= Amikacina; Teico = Teicoplanina.

Tabla LXIII. Tipo de tratamiento antibiótico utilizado a lo largo de los años de estudio

4.6.1.2. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO POR GRUPOS DE EDAD

En el grupo de 1 a 3 meses el tratamiento utilizado con mayor frecuencia fue cefotaxima + ampicilina en más del 50% de los casos, y en segundo lugar, cefotaxima.

En el grupo de 3 meses a 2 años en el 79,7% de los casos se utilizó monoterapia con cefotaxima y en un 10,1% la combinación de cefotaxima + vancomicina.

En el grupo de 2 a 6 años se utilizó cefotaxima en un 74% y en un 19,9% ampicilina.

En los más mayores cefotaxima se utilizó en el 45%, ampicilina en el 39% y penicilina G en el 8,3%.

	1-2 meses	3-23 meses	2-5 años	6-15 años
Cefotaxima	9	55	166	82
Ampicilina	0	0	44	66
Penicilina G	0	2	2	14
Cefotaxima + vancomicina	2	7	5	4
Ceftriaxona	1	1	1	0
Cefotaxima + ampicilina	15	0	1	0
Cefotaxima + ampicilina + amikacina	0	0	1	0
Cefotaxima + ciprofloxacino	1	0	0	0
Cefotaxima +gentamicina	0	2	0	0
Cefotaxima+vancomicina+teicoplanina	0	1	0	0
Cefotaxima +meropenem	0	0	1	0
Cloranfenicol	0	0	0	2
Cefotaxima + penicilina G	0	0	0	2
TOTAL	28	68	221	170

Tabla LXIV. Tipo de tratamiento antibiótico utilizado por grupos de edad

4.6.1.3. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO UTILIZADO SEGÚN MICROORGANISMO

	N. meningitidis	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*Otros*
Cefotaxima	55	12	0	103	141	1[(1)]
Ampicilina	14	0	1	26	69	0
Penicilina G	7	0	3	1	7	0
Cftx+vancomicina	2	0	10	4	1	1[(2)]
Ceftriaxona	0	0	1	1	1	0
Cftx+ampicilina	1	1	1	5	8	0
Cftx+ampicilina+amikacina	0	0	0	0	0	1[(3)]
Cftx+gentamicina	0	1	0	0	0	1[(4)]
Cftx+ciprofloxacino	0	0	0	0	0	1[(5)]
Cftx+vanco+teicoplanina	0	0	0	0	1	0
Cftx+meropenem	0	0	0	0	1	0
Cloranfenicol	0	0	0	1	1	0
Cftx + penicilina G	1	0	0	1	0	0
TOTAL	80	14	16	142	230	5

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; Otros: ([(1)] *Streptococcus viridians*; [(2)]*Stafilococcus* coagulasa negativo; [(3)] *Listeria monocytogenes*; [(4)]*E. coli* y [(5)] *Salmonella*. Cftx=cefotaxima; vanco= vancomicina.

Tabla LXV. Tipo de tratamiento antibiótico utilizado según microorganismo

En el grupo de las **meningitis meningocócicas**, se administró cefotaxima sola en el 68,7% de los casos; monoterapia con ampicilina en el 17,5% y penicilina G sola en el 8,7%. Hubo asociación de fármacos en 4 casos (5%), en 2 de ellos cefotaxima + vancomicina, en uno cefotaxima + ampicilina y en otro cefotaxima + penicilina G.

En el caso de ***Hib***, se utilizó cefotaxima en el 85,7% de los casos y en 2 casos cefotaxima en asociación, uno con ampicilina y otro con gentamicina.

En las meningitis por **neumococo**, en un 62,5% se administró cefotaxima + vancomicina, en un 18,75% penicilina G sola y en un caso ceftriaxona, en uno ampicilina y en uno ampicilina + cefotaxima.

En el grupo de **MBSI** se utilizó cefotaxima sola en el 72,5% de los casos, y ampicilina en el 18,3%

En las meningitis **linfocitarias**, el 61,3% de los casos fueron tratados con cefotaxima, el 30% con ampicilina y el 3% con penicilina G. Se empleó aciclovir en 3 casos, 2 en meningitis por varicela y uno en una sospecha de encefalitis.

En las dos **meningitis tuberculosas** se utilizó la cuádruple asociación formada por isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina durante 2 meses, seguido durante los meses siguientes sólo con los dos primeros fármacos.

4.6.1.4. Sensibilidades a antibióticos de los microorganismos productores de meningitis

a) N. meningitidis

	Amox-Clav				Ampicilina				Penicilina				Cefotaxima				Cefuroxima			
	S	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**
89	0	0	0	6	5	0	0	1	5	0	0	1	4	0	0	2	1	0	0	5
90	1	0	0	5	3	0	0	3	4	0	0	2	2	0	0	4	2	0	0	4
91	1	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0	5
92	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0
93	2	0	0	2	3	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0	1	2	0	0	2
94	2	0	0	2	2	0	0	2	1	0	0	3	2	0	0	2	1	0	0	3
96	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	1
97	6	0	0	10	7	0	0	9	2	2	1	11	9	0	0	7	6	0	0	10
98	1	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0	3	2	0	0	1	1	0	0	2
99	3	0	0	3	2	0	0	4	0	0	1	5	4	0	0	2	3	0	0	3
2000	3	0	0	7	2	0	0	8	1	0	0	9	3	0	0	7	3	0	0	7
2001	1	0	0	6	1	0	0	6	0	0	1	6	1	0	0	6	0	0	0	7
2002	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3
2003	2	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0	1

	Cloranfenicol				Eritromicina				Amikacina				Imipenem				Rifampicina			
	S	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**
89	4	0	0	2	3	0	0	3	3	2	0	1	4	0	0	2	4	0	0	2
90	2	0	0	4	2	0	0	4	0	0	0	6	4	0	0	2	2	0	0	4
91	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	1	0	0	5	1	0	0	5
92	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	2
93	2	0	0	2	0	0	0	4	0	0	0	4	1	0	0	3	1	0	0	3
94	1	0	0	3	1	0	0	3	0	0	0	4	1	0	0	3	0	0	0	4
96	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	2
97	4	0	0	12	3	0	0	13	0	0	0	16	6	0	0	10	4	0	0	12
98	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1	0	2	1	0	0	2	0	0	0	3
99	1	0	0	5	1	0	0	5	0	0	0	6	3	0	0	3	0	0	0	6
2000	1	0	0	9	0	0	0	10	0	0	0	10	2	0	0	8	1	0	0	9
2001	0	0	0	7	1	0	0	6	0	0	0	7	1	0	0	6	1	0	0	6
2002	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3
2003	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	2	0	0	1	0	0	0	3

Amox-Clav=Amoxicilina-Ácido clavulánico; S=Sensible; R=Resistente; I=Intermedia; Nc= No consta.

Tabla LXVI. Resultados de antibiogramas en las meningitis por N. meningitidis.

De los 40 casos en que se realizó antibiograma, *N. meningitidis* fue completamente sensible a penicilina en el 78,2% de los casos (CIM <0,1 mcg/mL), y moderadamente sensible en el 13% (CIM de 0,1 a 0,5 mcg/mL); fue totalmente sensible a cefotaxima. Tampoco se observaron resistencias de este microorganismo a ampic ilina.

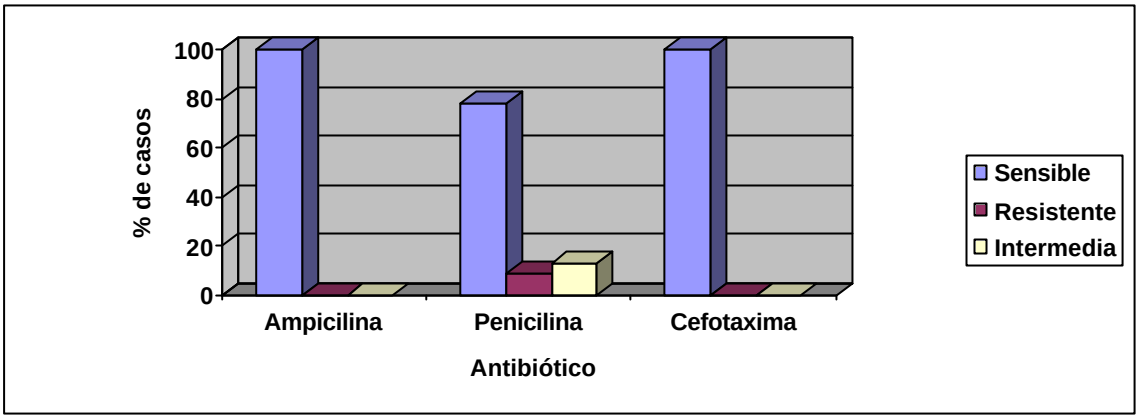


Figura 47. Sensibilidades de N. meningitidis a los antibióticos de uso habitual en las meningitis

En 1997 hubo 2 casos de *N. meningitidis* resistente a penicilina. Los dos casos fueron por meningococos del serogrupo C. A partir de este año la mayoría de antibiogramas realizados han mostrado sensibilidades intermedias a penicilina.

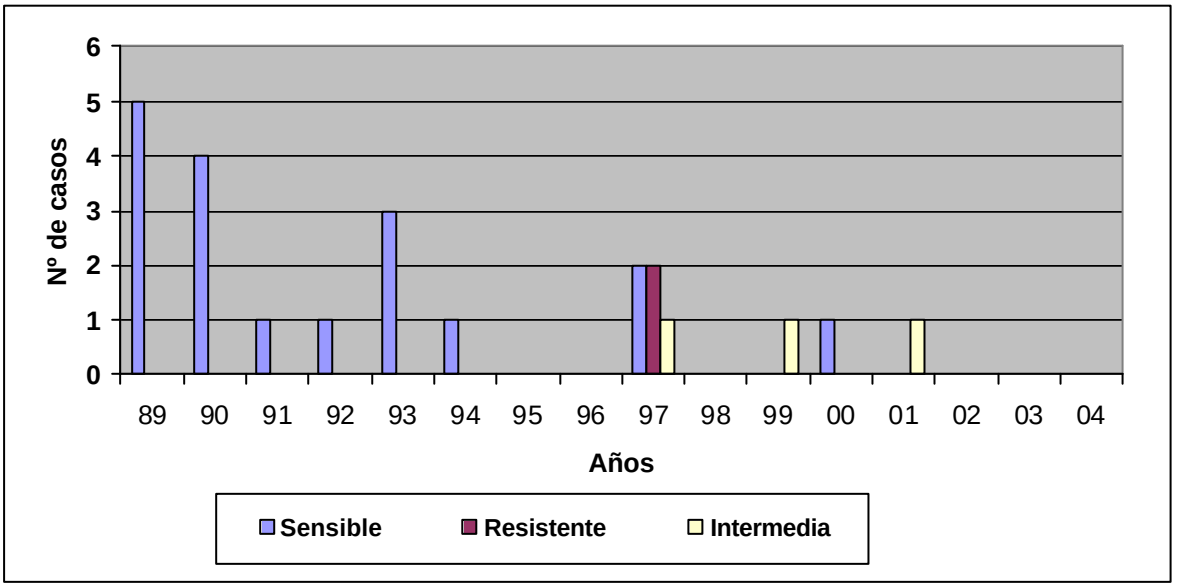


Figura 48. Evolución de las resistencias a penicilina de N. meningitidis a lo largo de los años de estudio

b) *Hi*b

	Amox-Clav				Ampicilina				Cefotaxima				Cefuroxima			
	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc
89	0	0	0	4	0	2	1	1	3	0	0	1	1	0	0	3
90	2	0	0	1	0	1	0	2	1	0	0	2	0	0	0	3
91	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
94	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1
95	1	0	0	2	0	2	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
96	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
99	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

	Cloranfenicol				Eritromicina				Amikacina				Imipenem				Rifampicina			
	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc	S	R	I	Nc
89	1	1	0	2	0	0	0	4	3	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
90	0	0	0	3	0	1	0	2	1	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	3
91	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
94	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	2
95	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2
96	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
99	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

Amox-Clav=Amoxicilina-Ácido clavulánico; S=Sensible; R=Resistente; I=Intermedia; Nc= No consta.

*Tabla LXVII. Resultados de antibiogramas en las meningitis por Hi*b.

*Hi*b fue resistente a ampicilina en el 66,6% de los 9 casos en que se realizó antibiograma. También fue resistente a cloranfenicol en 2 de 3 casos. Fue totalmente sensible a cefotaxima.

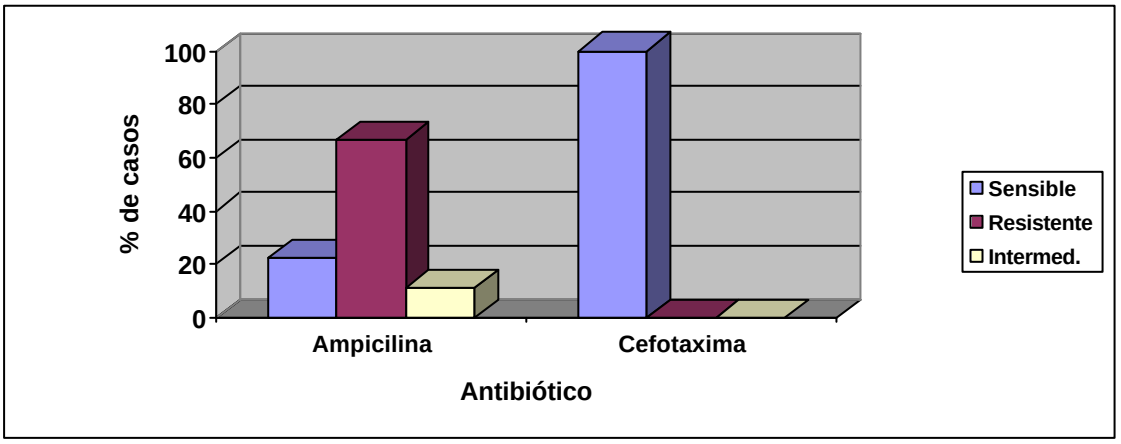


*Figura 49. Sensibilidades de Hi*b *a los antibióticos de uso habitual en las meningitis*

c) S. pneumoniae

	Amox-Clav				Ampicilina				Penicilina				Cefotaxima				Cefuroxima			
	S	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**
89	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
90	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
91	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
93	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
95	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
97	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
99	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
2001	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
2002	3	0	0	1	2	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4
2003	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	1
2004	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

	Cloranfenicol				Eritromicina				Amikacina				Imipenem				Rifampicina			
	S	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**	**S**	**R**	**I**	**Nc**
89	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
90	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
91	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
93	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
95	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	0
97	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
99	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
2001	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
2002	0	0	0	4	1	2	0	1	0	0	0	4	3	0	0	1	3	0	0	1
2003	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
2004	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

Amox-Clav=Amoxicilina-Ácido clavulánico; S=Sensible; R=Resistente; I=Intermedia; Nc= No consta.

Tabla LXVIII. Resultados de antibiogramas en las meningitis por S. pneumoniae.

Se realizó antibiograma en 13 casos. Los neumococos fueron resistentes a penicilina en el 38,4%, y moderadamente sensibles en el 6,9%. El 30% fueron resistentes a ampicilina. La sensibilidad a cefotaxima fue del 100%.

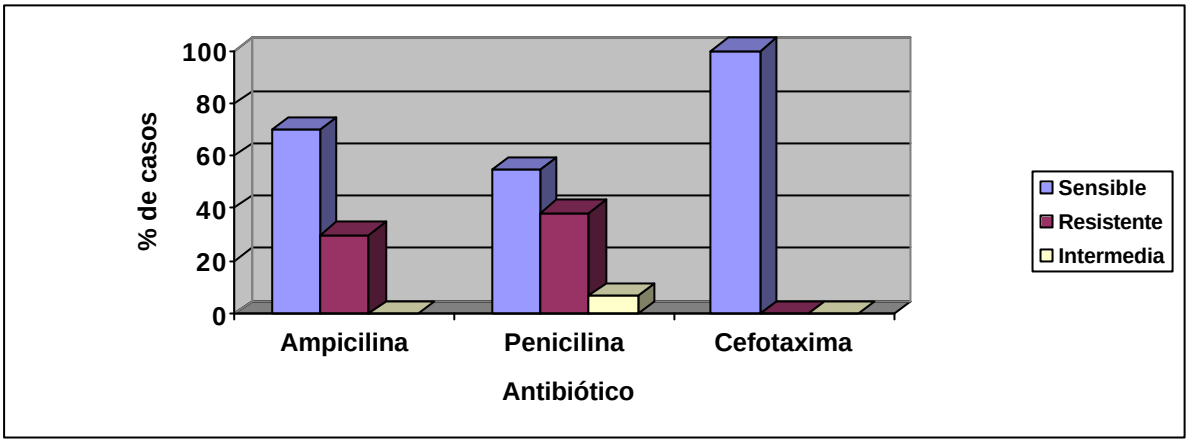


Figura 50. Sensibilidades de S. pneumoniae a los antibióticos de uso habitual en las meningitis

Desde el inicio del estudio se han observado casos de resistencia del neumococo a penicilina, con una evolución estable en el tiempo.

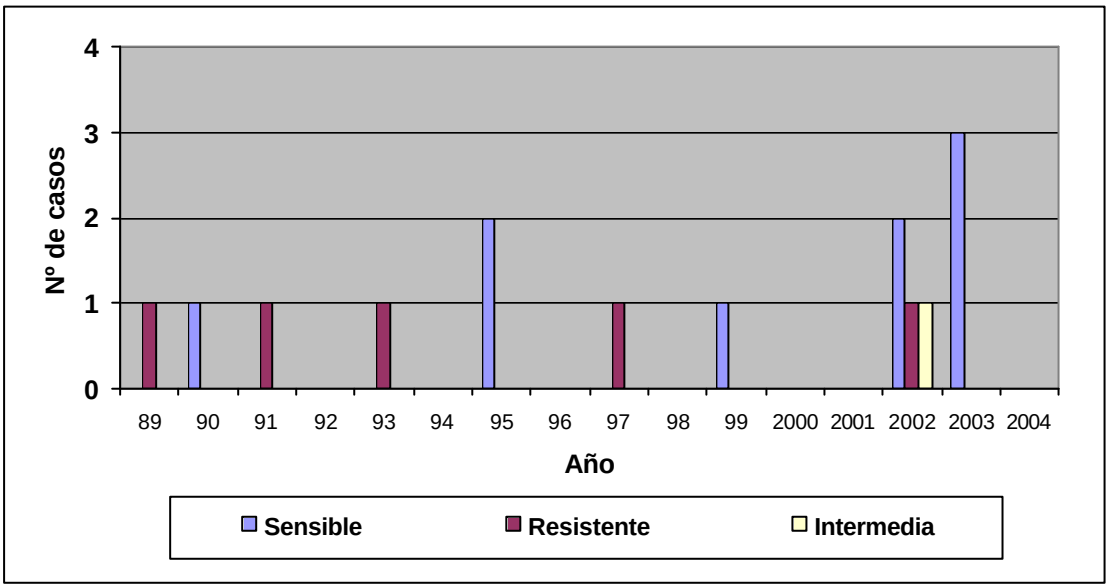


Figura 51. Evolución de las resistencias a penicilina de S. pneumoniae a lo largo de los años de estudio

d) Otros

Listeria monocytogenes fue resistente a cefotaxima y sensible a ampicilina. *S.coagulasa negativo* fue resistente a penicilina y sensible a amikacina, imipenem y rifampicina. *Salmonella* fue sensible a ampicilina, cefotaxima, cefuroxima e imipenem. *S. viridians* fue sensible a ampicilina, penicilina, imipenem y rifampicina.

4.6.2. USO DE CORTICOIDES

	N. meningitidis	*Hi*b	*S. pneumoniae*	MBSI	MLB	TBC	Total
Corticoides	16	4	9	6	2	1	**38**

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.

Tabla LXIX. Uso de corticoides en las meningitis

Se administró tratamiento coadyuvante con dexametasona, en un 26,36% de las meningitis bacterianas con microorganismo identificado; según microorganismos, en el 20% de las meningocócicas, en el 28,57% de las meningitis por *Hi*b y en el 56, 25% de las neumocócicas. También se utilizaron en 6 casos de MBSI y en 2 MLB.

4.6.3. TERAPIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

Se administraron hemoderivados (plasma fresco congelado y/o concentrado de hematíes) en el 41,81% de los casos de meningitis bacterianas con identificación de microorganismo y en el 2,11% de las MBSI. Separado por tipo de microorganismo, lo precisaron el 42,5% de los meningococos, el 35,7% de los *Hi*b y el 43,75% de los neumococos, sin diferencias significativas por microorganismo. También se administraron a los niños con meningitis por *Listeria*, por *Salmonella* y por *E. coli*.

Requirieron administración de drogas vasoactivas (dopamina, dobutamina) el 28,18% de las meningitis bacterianas; concretamente el 32,5% de meningococos, el 31,25% de neumococos y ningún caso de meningitis por *Hi*b. Sólo se administraron en el 1,4% de las MBSI. El caso producido por *Listeria monocytogenes* también requirió estos fármacos.

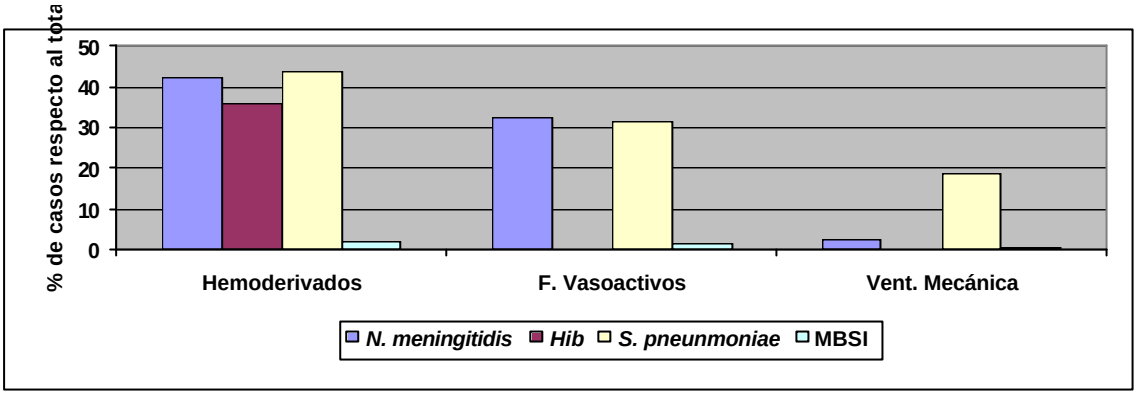
	N. meningitidis	***Hi*b**	***S. pneumoniae***	***MBSI***	***MLB***	***TBC***	***Otros***	***Total***
Hemoderivados	34	5	7	3	0	0	3	52
Fármacos vasoactivos	26	0	5	2	0	0	1	34
Ventilación mecánica	2	0	3	1	0	0	0	6
Total	62	5	15	6	0	0	4	92

MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas. Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla LXX. Tratamientos utilizados en cuidados intensivos. Distribución según microorganismo

Precisaron ventilación mecánica el 4,5% de los niños con meningitis bacterianas con microorganismo identificado; esto se corresponde con el 2,5% de las meningitis meningocócicas, el 18,75% de las neumocócicas y en ningún caso de meningitis por *Hi*b.

Existen diferencias significativas según microorganismos en el caso de medicación con fármacos vasoactivos (los necesitan más los meningococos y neumococos que los *Hi*b). También se observan diferencias entre las necesidades de ventilación mecánica, más en el neumococo que en los otros dos microorganismos.



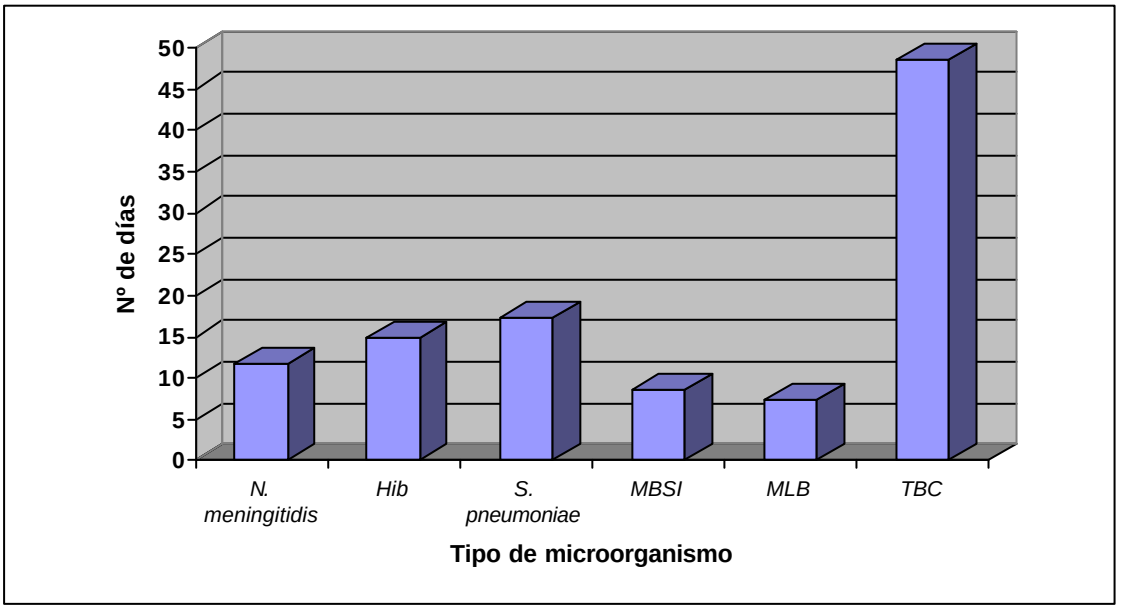
MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo

Figura 52. Tratamientos coadyuvantes en UCIP según microorganismos

4.7. EVOLUCIÓN

4.7.1. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

4.7.1.1. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN SEGÚN MICROORGANISMO



MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.

Figura 53. Días de hospitalización (media) según microorganismo

La media de días de hospitalización fue: para ***N. meningitidis*** 11,68 días; IC 95% (10,50-12,86); para ***Hi*b** 14,79 días; IC 95% (11,47-18,10); para ***S. pneumoniae***, 17,19 días;

IC 95% (9,66-24,72); para las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo 8,56 días; IC 95% (7,86-9,25); los niños con meningitis linfocitaria benigna estuvieron ingresados una media de 7,31 días; IC 95% (6,97-7,64).

4.7.1.2. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Días de hospitalización	*Media*	*Mediana*
1-2 meses	11,31	10
3-23 meses	11,6	11
2-5 años	8,19	7
6-15 años	9,45	8

Tabla LXXI. Media y mediana de días de hospitalización por grupos de edad

En el grupo entre 1 a 3 meses la media de hospitalización fue de11,31 días; en el de 3 meses a 2 años, de 11,6 días; el grupo de 2 a 6 años tuvo el menor número de días de ingreso, con 8,19 y el de mayores de 6 años, 9,4 días de media.

Encontramos diferencias significativas (p=0.000) al comparar la estancia media en el grupo de menores de 2 años frente a los mayores de esta edad, con hospitalizaciones más prolongadas en el grupo de los más pequeños.

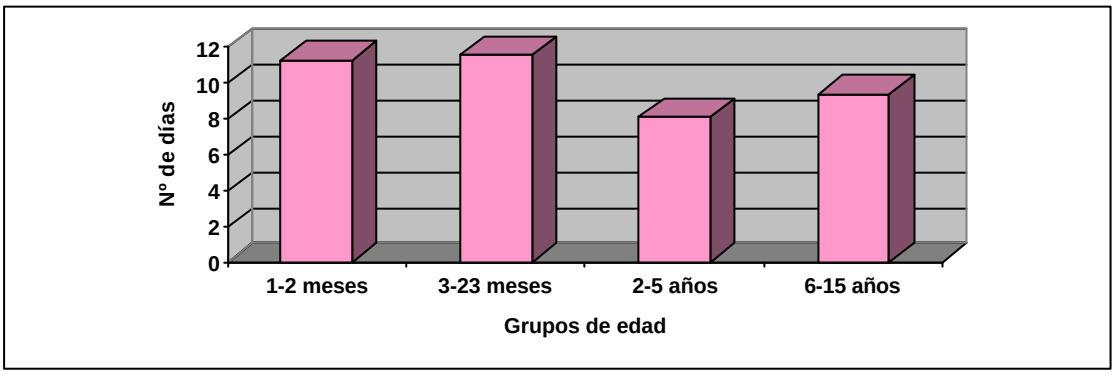


Figura 54. Días de hospitalización según grupo de edad

4.7.2. ESTANCIA EN UCIP

4.7.2.1. PORCENTAJE DE ESTANCIA EN UCIP SEGÚN MICROORGANISMO

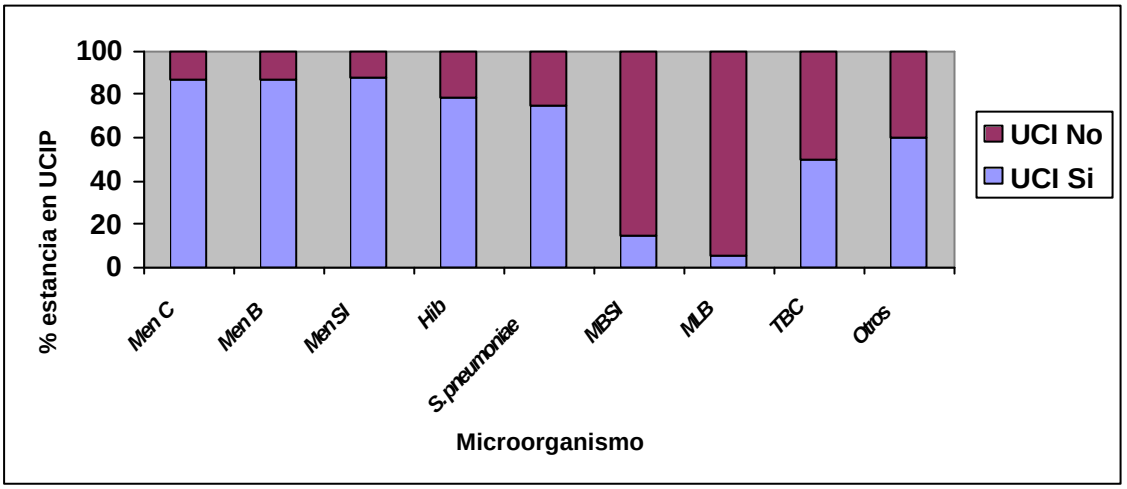
N. meningitidis fue el microorganismo que ocasionó mayor porcentaje de estancia en UCIP, con un 87% de los casos, seguido de *H*ib en un 78,6% y de *S. pneumoniae* en el 75%. El 14,8% de las meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo precisaron vigilancia intensiva. Sólo un 5% de las meningitis linfocitarias benignas ingresaron en UCIP.

En el grupo *otros* requirieron ingreso *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* y *E. coli*.

	UCI SI	UCI NO
N. meningitidis serogrupo C	86,7%	13,3%
N. meningitidis serogrupo B	87,1%	12,9%
N. meningitidis serogrupo SI(*)	87,9%	12,1%
Hib	78,6%	21,4%
S. pneumoniae	75,0%	25,0%
MBSI	14,8%	85,2%
MLB	5,7%	94,3%
TBC	50,0%	50,0%
Otros	60,0%	40,0%
Total	26.8%	73.2%

(*)Sin identificación de serogrupo. MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB:Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas. Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla LXXII. Porcentajes de estancia en UCIP. Distribución según microorganismos



Men C: N. meningitidis serogrupo C; *Men* B: *N. meningitidis* serogrupo B: *Men* SI: *N. meningitidis* sin identificación de serogrupo; *MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB:Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.* Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Figura 55. Estancia en UCIP según microorganismo

4.7.2.2. PORCENTAJE DE ESTANCIA EN UCIP SEGÚN GRUPOS DE EDAD

Edad	UCI SI	UCI NO
1-2 meses	37,9%	62,1%
3-23 meses	68,6%	31,4%
2-5 años	16,7%	83,3%
6-15 años	20,9%	79,1%

Tabla LXXIII. Porcentajes de estancia en UCIP. Distribución por grupos de edad

Es significativa (p= 0.000) la diferencia de estancia en UCIP por grupos de edad, predominando en los menores de 2 años respecto a los mayores.

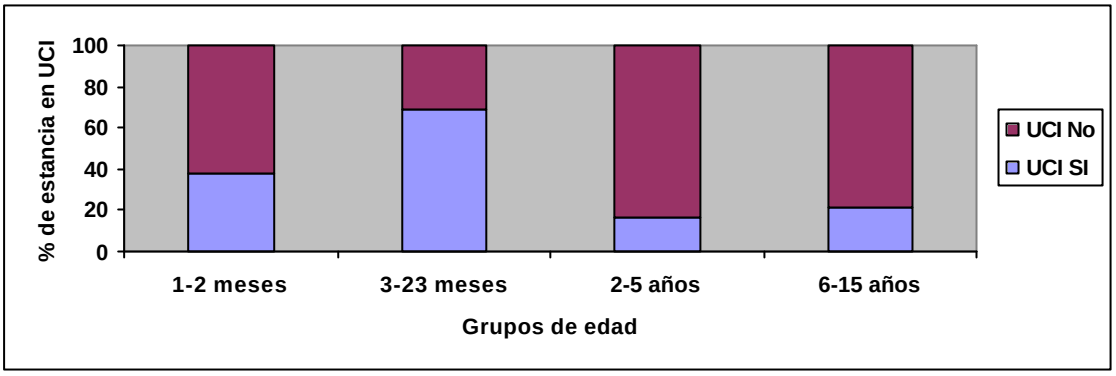
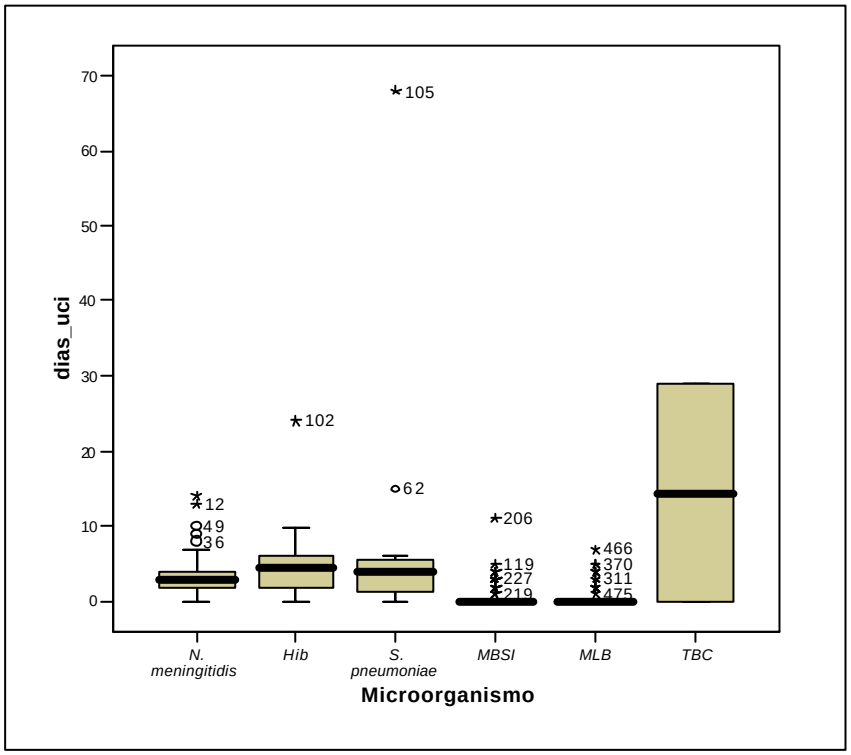


Figura 56. Estancia en UCIP. Distribución por grupos de edad.

4.7.2.3. DÍAS DE ESTANCIA EN UCIP SEGÚN MICROORGANISMO



MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.

Figura 57. Diagrama de cajas. Días de estancia en UCIP según microorganismo aislado.

La media de días de estancia en UCIP fue: para *N. meningitidis* 4,10 días; IC 95% (3,54-4,66); para *Hi*b 6,91 días; IC 95% (2,86-10,96); para *S. pneumoniae*, 10,50 días; IC 95% (0-22,19); para las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo 3,19 días; IC 95% (2,26-4,12); los niños con meningitis linfocitaria benigna estuvieron ingresados una media de 3,29 dïas; IC 95% (2,34-4,23).

4.7.2.3. MEDIA DE DÍAS DE ESTANCIA EN UCIP SEGÚN GRUPOS DE EDAD

En el grupo entre 1 y 3 meses la media de días de estancia en UCI fue 9,91 días; en el de 3 meses a 2 años, de 5,44 días; el grupo de 2 a 6 años tuvo el menor número de días de ingreso, con 4,13 y el de mayores de 6 años, 5,47 días de media.

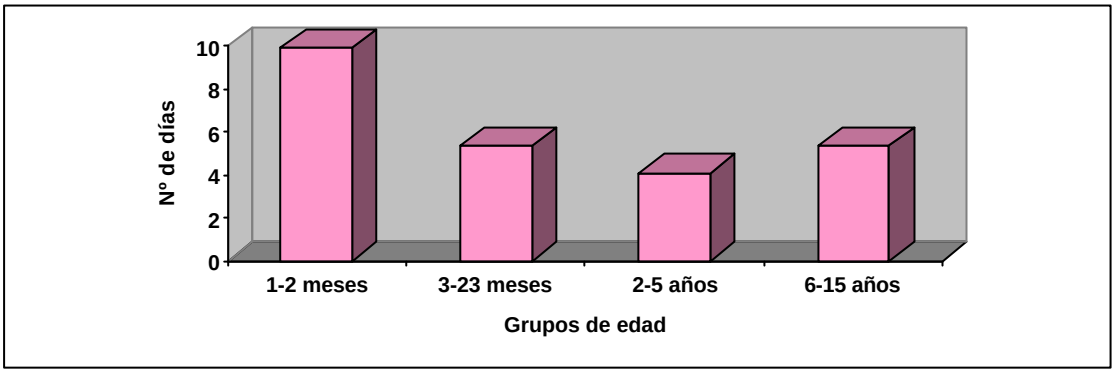


Figura 58. Días de estancia en UCIP. Distribución por grupos de edad

4.7.3. COMPLICACIONES AGUDAS

	Nº casos	*%*
Shock	33	6,69%
CID	35	7,09%
Convulsiones	7	1,4%
Coma	3	0,6%
SSIADH	6	1,2%
Derrame subdural	8	1,6%
Abceso cerebral	4	0,8%
Hidrocefalia	4	0,8%

CID: Coagulación intravascular diseminada. SSIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH

Tabla LXXIV. Complicaciones agudas de las meningitis

44 niños presentaron complicaciones. Algunos individuos tuvieron más de una. Hubo complicaciones en el 8,92% de todas las meningitis, y en el 34,45% de las meningitis bacterianas con microorganismo identificado.

La complicaciones más frecuentes fueron shock y CID (33 y 35 casos respectivamente). En tercer lugar, derrame subdural, que se diagnosticó por clínica más pruebas de imagen en 8 niños. En cuarto, con 7 casos, fueron las convulsiones, seguidas de SSIADH, con 6 casos, y menos frecuentes, abceso cerebral, hidrocefalia y coma.

a) Complicaciones agudas. Distribución según microorganismo

Presentaron shock el 29,09% de todas las meningitis bacterianas con identificación de microorganismo. Según categorías etiológicas lo tuvieron el 31,25% de los casos de *N. meningitidis*, el 28,5% de los casos de *Hi*b y el 18,75% de los niños con infección por *S. pneumoniae*.

Se diagnosticó coagulación intravascular diseminada en el 29,09% de las meningitis bacterianas con microorganismo aislado. Según agentes responsables, ocurrió en el 36,25% de los casos de *N. meningitidis*, en el 14,28% de los producidos por *Hi*b y en el 6,25% de las meningitis neumocócicas. También ocurrió en los casos producidos por *Listeria* y *E. coli*.

Dentro del grupo de meningitis bacterianas con microorganismo identificado, presentaron convulsiones durante el ingreso el 5,45% de los casos. No se produjo ninguna en el grupo de *N. meningitidis*; ocurrieron en el 21,42% de los *Hi*b y en el 18,75% del grupo de *S. pneumoniae*. El caso producido por *Salmonella* también presentó convulsiones.

	N. mengitidis	***Hi*b**	***S. pneumoniae***	***MBSI***	***MLB***	***TBC***	***Otros***	***Total***
Shock	25	4	3	0	1	0	0	33
CID	29	2	1	1	0	0	2	35
Convulsiones	0	3	3	0	0	0	1	7
Coma	1	0	2	0	0	0	0	3
SSIADH	1	2	1	0	1	1	0	6
Derrame subdural	3	2	1	1	0	0	0	7
Abceso cerebral	0	0	2	0	0	0	1	3
Hidrocefalia	0	2	1	0	0	0	1	4
Total	59/80	15/14	14/16	2/142	2/230	1/2	5/5	98/489

CID: Coagulación intravascular diseminada. SSIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH
MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas. Otros: (1 caso *Listeria monocytogenes*; 1 caso *Staphylococcus* coagulasa negativo; 1 caso *Salmonella*; 1 caso *E. coli* y 1 caso *Streptococcus viridians*).

Tabla LXXV. Complicaciones agudas de las meningitis. Distribución según microorganismo

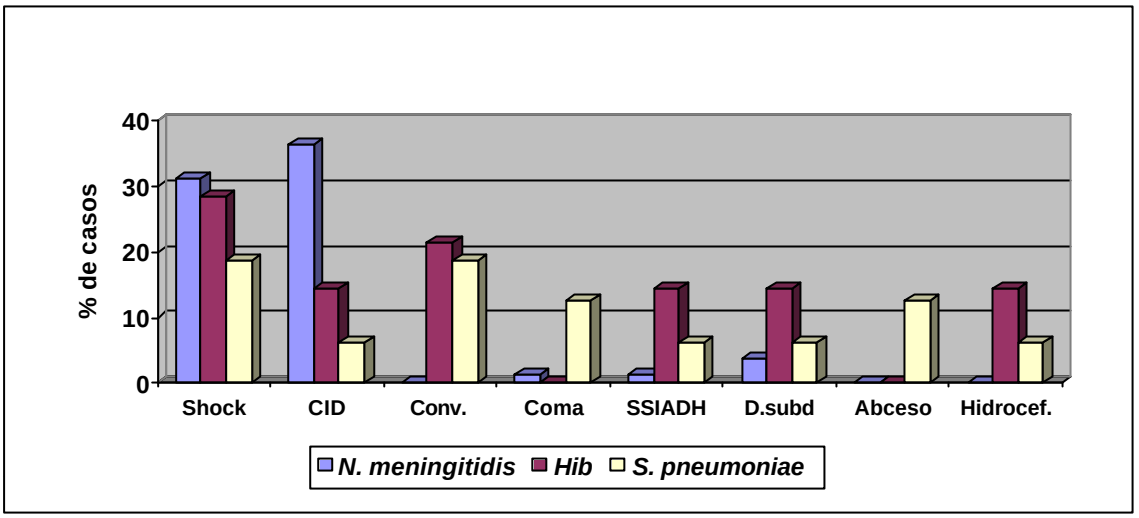
Se diagnosticó un SSIADH en el 3,6% de todas las meningitis bacterianas; por microorganismos, ocurrió en el 1,25% de las meningitis meningocócicas (1/80), en el 14,28% de las meningitis por *Hi*b (2/14) y en el 6,25% de las neumocócicas (1/16). Se produjo un caso dentro del grupo de las MLB y una de las dos meningitis TBC también se desarrolló el síndrome.

El estado de conciencia empeoró a coma en 3 casos, 2 por *S. pneumoniae* (12,5% del total de meningitis neumocócicas) y uno por *N. meningitidis* (1,25% de todos).

Hubo clínica compatible con derrame subdural en el 5,45% de los casos; esto representó el 3,75% de los meningococos, el 14,28% de *Hi*b y el 6,25% de *S. pneumoniae*.

En 3 casos de todas las meningitis hubo abceso cerebral; dos correspondieron a *S. pneumoniae* (12,5% del total de meningitis neumocócicas) y uno a *Salmonella*.

Desarrollaron hidrocefalia 4 pacientes: 2 con meningitis por *Hi*b (14,28%) y 1 por *S. pneumoniae* (6,25%) y uno por *E. coli.*



CID: Coagulación intravascular diseminada. Conv.: Convulsiones. SSIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH. D.subd : Derrame subdural. Abceso: Abceso cerebral. Hidrocef.: Hidrocefalia.

Figura 59. Complicaciones de las meningitis bacterianas. Distribución según microorganismo.

b) Complicaciones agudas. Distribución por grupos de edad

	1-2 meses		*3-23 meses*		*2-5 años*		*6-15 años*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Shock	3	10,34	10	14,28	12	5,40	8	4,65
CID	0	0	13	18,57	13	5,85	9	5,23
Convulsiones	3	10,34	3	4,28	0	0	1	0,58
Coma	1	3,44	0	0	0	0	2	1,16
SSIADH	3	10,34	1	1,42	1	0,45	1	0,58
D. subdural	1	3,44	2	2,85	0	0	5	2,90
Abceso cerebral	2	6,89	2	2,85	0	0	0	0
Hidrocefalia	0	0	2	2,85	1	0,45	1	0,58
Total	13/29		33/70		27/222		27/172	

CID: Coagulación intravascular diseminada. SSIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH. D.subdural: Derrame subdural.

Tabla LXXVI. Complicaciones agudas de las meningitis por grupos de edad

El grupo de los más pequeños fue el que mayor proporción de complicaciones tuvo; 3 niños presentaron shock (10,34%); en el mismo número hubo convulsiones durante el ingreso (10,34%); hubo coma en 1 caso (3,44%), SSIADH en 3 casos (10,34%); en un paciente se diagnosticó derrame subdural y en dos abceso cerebral (6,89%).

Los porcentajes de niños entre 3 meses y 2 años que presentaron shock y CID fueron 14,28 y 18,57%, respectivamente. Convulsionaron durante su estancia fue un 4,28% (3 casos). Hubo 2 casos de derrame subdural, 2 de abcesos cerebrales y 2 de hidrocefalia, que representaron cada uno el 2,85%. En este grupo hubo 1 caso de SSIADH.

El grupo de 2 a 6 años fue el que presentó menor proporción de complicaciones; se diagnosticó shock en el 5,45% de niños y CID en el 5,85%; hubo un caso de derrame subdural y uno de hidrocefalia.

En los escolares y adolescentes destacan shock y CID en el 4,65 y 5,23%, respectivamente; un niño presentó convulsiones (0,58%), 2 coma (1,16%), 5 casos derrames subdurales (2,9%) y uno hidrocefalia.

4.7.4. FALLECIMIENTOS

a) Según microorganismo y año

	Men C	***Men SI***	***S. pneumoniae***
96			x
97	x	x	

Men C: N. meningitidis serogrupo C; *Men SI: N. meningitidis* sin identificación de serogrupo

Tabla LXXVII. Fallecimientos por meningitis. Distribución por años

Durante el periodo de estudio hubo 3 fallecimientos por meningitis, uno en el año 1996 por *S. pneumoniae* y dos en 1997 por *S.meningitidis*, de los cuales uno fue por serogrupo C y el otro sin identificación de serogrupo.

La frecuencia de mortalidad según tipo de meningitis es la que sigue :

- Total de las meningitis: 0,6%.
- Meningitis bacterianas con identificación de microorganismo, del 2,6%.
- Meningitis por *N. meningitidis*: 2,5%.
- Meningitis por *N. meningitidis* serogrupo C: 6,6%.
- Meningitis por *N. meningitidis* serogrupo B: 0%.
- Meningitis por *N. meningitidis* sin identificación de serogrupo C: 2,3%.

NOTA: Si el serogrupo no identificado fuera C, la mortalidad en el grupo de meningitis por *N. meningitidis* serogrupo C ascendería al 13,3%, mientras que si fuese un B, la mortalidad en el grupo de *N. meningitidis* por serogrupo B sería de 3,2%.

- Meningitis por *Hi*b del 0%.
- Meningitis por *S. pneumoniae* del 6,2%.

b) Según microorganismo y grupo de edad

En la siguiente tabla quedan reflejados los fallecimientos: uno de ellos en el grupo de 1 a 3 meses, por un meningococo sin identificación de serogrupo, el otro en el grupo de 3 meses a 2 años por un neumococo y el tercero en el grupo de 2 a 6 años por un meningococo C.

	N. meningitidis C	***N. meningitidis SI(*)***	***S. pneumoniae***
1-2 meses		x	
3-23 meses			x
2-5 años	x		
6-15 años			

(*)*SI:* sin identificación de serogrupo

Tabla LXXVI. Fallecimientos por meningitis. Distribución según microorganismo y grupo de edad

4.7.5. SECUELAS

a) Distribución según microorganismo

	N. meningitidis	*Hib*	*S. pneumoniae*	*MBSI*	*MLB*	*TBC*	*Total*
Convulsiones	1						1
Cefalea			1		5		6
Alt EEG	6		2	3	5		16
Ataxia							0
Retraso mental					1		1
Hipoacusia	2		1		1		4
Déficit visión			1				1
Déficit motor		1					1
Hidrocefalia		2	1			1	4
Lesiones cutáneas	2						2
Total	11/80	3/14	6/16	3/142	12/230	1/2	36

Alt EEG: Alteraciones en el electroencefalograma. MBSI: Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; MLB: Meningitis linfocitarias benignas; TBC: Meningitis tuberculosas.
Nota: Desconocemos si existieron secuelas en el grupo *otros.*

Tabla LXXVIII. Secuelas producidas por meningitis. Distribución según microorganismo

Hubo secuelas en 33 niños, que representan el 6,7 % de los casos de todas las meningitis. Hubo niños con más de una secuela, pero no fue lo habitual.. En el grupo de meningitis bacterianas presentaron secuelas el 7,1 %, y en el de linfocitarias benignas en el 5,2%.

Por microorganismos desarrollaron secuelas graves 5 niños con meningitis meningocócica (6,25%), 3 con meningitis por *Hi*b (21,4%) y uno por *S. pneumoniae* (18,75%).

Las secuelas más frecuentes fueron: alteraciones en el EEG en 16 casos; cefalea en 6 casos, hipoacusia en 4 casos, hidrocefalia en 4 casos; quedaron con lesiones cutáneas 2 casos y hubo convulsiones en 1 caso, retraso mental en 1 caso, déficit visual en 1 caso y déficit motor en un caso.

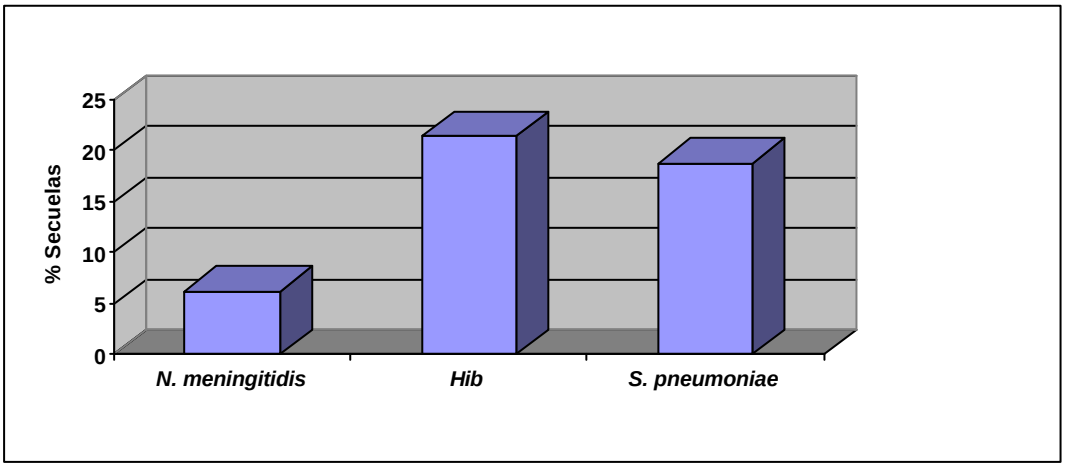


Figura 60. Secuelas en las meningitis bacterianas según microorganismo

La hipoacusia apareció en el 2,72% de las meningitis bacterianas; concretamente en 2 meningitis meningocócicas (2,5% de los casos) y en una neumocócica (6,25%). No la encontramos en ningún caso de *Hi*b.

Los casos de hidrocefalia ocurrieron: 2 de ellos en meningitis por *Hi*b (14,28%), uno en una meningitis por *S. pneumoniae* (6,25%) y otro en una meningitis tuberculosa.

Los dos casos con secuelas cutáneas ocurrieron en 2 meningitis meningocócicas (2,5% de las meningitis por este microorganismo).

Las convulsiones como secuela aparecieron en un caso, que fue una meningitis por *N. meningitidis* (1,2%)

Hubo un caso de una meningitis por *Hi*b que presentó déficit motor (7% de los casos) y otra neumocócica que quedó con alteraciones en la visión (6,2%).

Uno de los casos incluidos en el grupo de linfocitarias benignas tuvo retraso mental y otro hipoacusia.

b) Distribución por grupos de edad

	1 –2 meses	*3-23 meses*	*2 – 5 años*	*6 –15 años*	*Total*
Convulsiones		1			1
Cefalea	1		2	3	6
Alteraciones EEG	2	1	3	10	16
Ataxia					0
Retraso mental			1		1
Hipoacusia	1		1	2	4
Alteraciones visión		1			1
Déficit motor	1				1
Hidrocefalia	1	1	1	1	4
Lesiones cutáneas				2	2
Total	6/29	4/70	8/222	18/172	36

EEG: Electroencefalograma

Tabla LXXIX. Secuelas producidas por meningitis. Distribución por grupos de edad

En el grupo de 1 a 3 meses hubo 6 secuelas en 29 niños. Estas fueron: alteraciones en el EEG el 6,8% de los casos; hipoacusia en el 3,4%; alteraciones motoras en el 3,4% e hidrocefalia también en el mismo porcentaje.

En el grupo de 3 meses a 2 años, hubo 4 secuelas. Se distribuyeron en: convulsiones en 1 caso (1,4%), alteraciones del EEG en 1 caso (1,4%), déficits visuales en 1 caso e hidrocefalia en otro caso.

De los 222 niños que tenían entre 2 y 6 años, hubo 8 secuelas. Quedaron con alteraciones en el EEG el 1,35%, con cefalea el 0,9% y con retraso mental, hipoacusia e hidrocefalia un 0,45% en cada caso.

Entre los 6 y los 16 años, hubo alteraciones en el EEG en el 5,8%; cefalea en el 1,74%; hipoacusia, hidrocefalia y lesiones cutáneas en el 1,16% para cada caso, y convulsiones en 1 caso (0,5%).

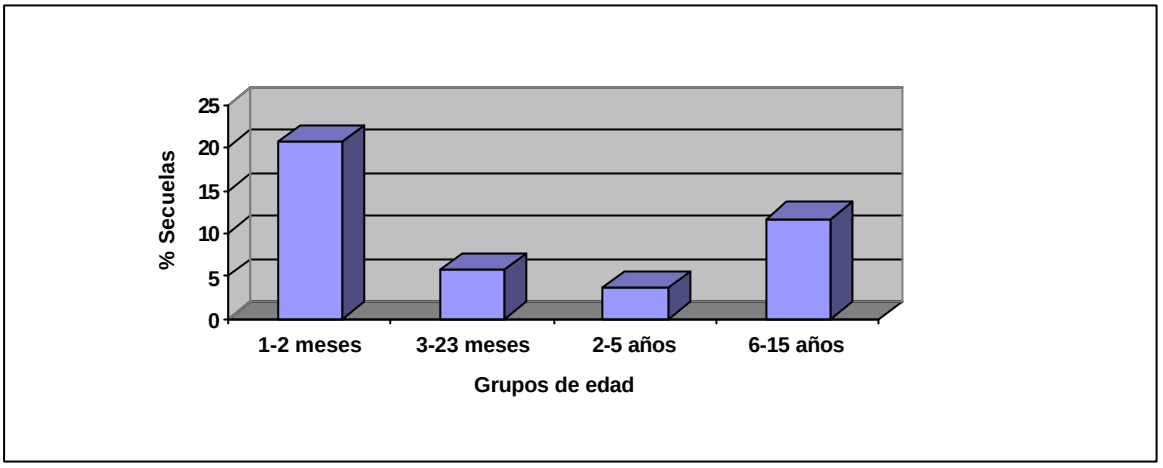


Figura 61. Secuelas de las meningitis. Distribución por grupos de edad

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. COMENTARIOS A PACIENTES Y MÉTODOS

5.1.1. DIFERENCIACIÓN POR GRUPOS DE EDAD

Los criterios que hemos aplicado para estructurar los grupos de edad, se basan en las diferentes características que presentan los niños pertenecientes a cada grupo, a nivel de etiología, en las manifestaciones clínicas y en el tratamiento. Son obvias las diferencias existentes del niño menor de 2 años, frente al preescolar (2 a 6 años) y al escolar y adolescente (6 a 16 años). Podría existir más duda en la creación del grupo de 1 a 3 meses como una categoría distinta al de 3 meses a 2 años. Actuamos así porque en dicho grupo de edad se solapan rasgos propios del RN y de lactantes mayores de 1 mes, lo que obliga a un tratamiento empírico acorde a las propias características de dicho grupo de edad. Por ejemplo, en este grupo (de 1 a 3 meses), pueden existir meningitis por *Listeria monocytogenes*, que son excepcionales en niños mayores, y que requieren una actitud terapéutica empírica distinta. Por otra parte, el límite en los 2 años y no en los 12 meses se fundamenta en la constatación por muchos autores de mayor incidencia de *Hi*b y *S. pneumoniae* en los dos primeros años (Feigin y Pearlman, 2004; Krugman y Ward, 1974).

5.1.2. DIFERENCIACIÓN POR GRUPOS SEGÚN ETIOLOGÍA

La división en grupos etiológicos ha sido un criterio pragmático, tomando en consideración la citoquímia del LCR y el estudio microbiológico.

No hemos dudado en la asignación etiológica en los casos con microorganismo identificado (*N. meningitidis*, *Hi*b y *S. pneumoniae*). En el caso de la meningitis meningocócica, y tomando como base la idea de Cartwright (Steven y Wood, 1995) de que las manifestaciones de la enfermedad invasora meningocócica pueden ser: meningitis, púrpura fulminante sin meningitis, combinación de ambas o incluso la llamada meningococemia benigna crónica, hemos incluido en el grupo de MB meningocócicas la púrpura fulminante sin identificación de microorganismo pero con meningitis (pleocitosis en LCR).

Para diferenciar las meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo de las meningitis linfocitarias benignas o asépticas, hemos tenido en cuenta las siguientes consideraciones:

a) En toda la bibliografía más relevante relacionada con las enfermedades infecciosas del niño, los valores respecto al número de células y al porcentaje de PMN en LCR, se solapan dentro de los grupos de meningitis bacterianas y meningitis asépticas, víricas o linfocitarias benignas (Prober, 2004; Puga y Ruvinski, 1997). Según la tabla XII, ante un análisis de LCR en el que el recuento celular fuese, por ejemplo, de 115 células y el porcentaje de PMN de un 55%, podría tratarse tanto de una meningitis bacteriana aguda, como de una bacteriana parcialmente tratada o de una meningitis vírica. Además, observamos que los valores de proteinorraquia y glucorraquia tampoco nos permiten diferenciar por sí mismos el tipo de meningitis. Algunos autores dan una cifra de proteínas en las meningitis víricas entre 50 y 80 mg/dL (Meneghello) y otros en 50 a 200 mg/dL (Nelson).

b) En cuanto al criterio arbitrario de utilizar como límite para diferenciar meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo de asépticas, (100 células en

LCR y no 200-500 células), no cabe duda de que con una celularidad entre 100 y 200 ó 500 células habrá meningitis linfocitarias benignas y meningitis bacterianas. Reconocemos que al fijar arbitrariamente el punto de corte en 100 células estamos incluyendo inadvertidamente en el grupo de meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo, algunas meningitis no bacterianas, pero tomar esta actitud maximalista en el caso de las meningitis redundaría en beneficio del niño.

c) Por eso hemos definido el grupo llamado *meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo*. Es cierto que estamos llamando "bacterianas" a un grupo heterogéneo de meningitis en el que, como hemos mencionado arriba, pueden pertenecer a cualquier grupo etiológico. Aunque por fines de brevedad en este estudio las hemos denominado meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo (MBSI), en realidad consideramos que un nombre más correcto sería *meningitis posiblemente* bacterianas sin identificación de microorganismo; esto no descarta que se trate de meningitis víricas o de, en el caso de administración previa de antibióticos, de meningitis bacterianas parcialmente tratadas. Si nuestro análisis pasara por alto las meningitis bacterianas con menos de 200 células podríamos efectuar inferencias asistenciales que soslayaran algunas de las MB.

d) Dentro del grupo de meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo (MBSI) existe un subgrupo que han sido tratadas previamente con antibióticos y que comprende aproximadamente la mitad de los casos. En la literatura este grupo se ha llamado *decapitadas*. Nosotros hemos preferido utilizar el término *meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo* en lugar del de *decapitadas* para las meningitis tratadas previamente, pues se trata de conceptos diferentes. El término *decapitadas* es más impreciso, ya que algunos antibióticos son eficaces frente a los microorganismos de la meningitis en sangre pero no atraviesan la BHE; otros la atraviesan pero no en fases iniciales, sino cuando las meninges están inflamadas; en otros su eficacia va a depender del grado de resistencia del antibiótico. Sólo la mitad de las meningitis sin aislamiento de microorganismo han sido previamente tratadas con antibióticos, por lo que no podemos equiparar estos subgrupos.

Este grupo de meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo es tan amplio, no sólo por el valor arbitrario de 100 leucocitos de LCR con = del 60% de PMN, sino también por la propia rentabilidad diagnóstica de los métodos microbiológicos, que son poco sensibles (Gram, Ag capsulares y cultivo).

e) Hemos utilizado el término *meningitis linfocitarias benignas* en lugar de *asépticas* o *víricas* por las siguientes razones: aunque somos conscientes de que muchos de los casos incluidos en este grupo no tienen predominio de linfocitos en LCR, probablemente esto se deba a la precocidad en la realización de la PL, y en las horas siguientes sí pueda existir ese porcentaje mayoritario de linfocitos. Si utilizamos meningitis asépticas, nos estamos refiriendo a un grupo más amplio de meningitis, que incluye a todas aquellas en que no se encuentra etiología bacteriana tras la realización de tinciones y cultivos de rutina en LCR. En este grupo se pueden encontrar meningitis bacterianas sin aislamiento de microorganismo, meningitis infecciosas de etiología no bacteriana, y meningitis no infecciosas. La utilización del término *víricas* es más restrictivo, y aunque la literatura refiere que el 85% de las meningitis asépticas o linfocitarias benignas están producidas por virus, dado que no tenemos el diagnóstico etiológico de todas nos ha parecido muy arriesgado. Pensamos que, aunque ninguna de las denominaciones es del todo exacta, el término *linfocitarias benignas* es el que más se acerca a la realidad y es el que resulta más útil para establecer comparaciones con las meningitis bacterianas.

Dado que el diagnóstico citoquímico de meningitis se hace cada vez más precozmente, es posible que cada vez nos encontremos con un mayor número de casos con LCR indefinidos, y en caso de meningitis bacterianas que en estadíos iniciales haya escasa celularidad en LCR, y en el de MLB que todavía nos encontremos en fases precoces en las que hay predominio de PMN.

f) En el grupo *otros* solo vamos a resaltar los resultados más importantes.

5.1.3. VARIABLES UTILIZADAS

Aunque inicialmente estudiamos un gran número de variables, en los resultados no las hemos reflejado todas, únicamente aquellas que nos han parecido relevantes para nuestro estudio.

5.2 COMENTARIOS A RESULTADOS

5.2.1. DISTRIBUCIÓN GENERAL Y SEGÚN CATEGORÍAS ETIOLÓGICAS

Datos generales

Durante todos los años del estudio se han producido casos de meningitis en nuestro hospital, apreciándose varios picos de incidencia en los años 89, 90, 97, 2000, 2002 y 2003. Esta presentación en el tiempo es acorde con la bibliografia revisada, en la que se refiere que la meningitis es una enfermedad endémica con brotes de mayor incidencia (Feigin y Pearlman, 2004).

Los enterovirus originan la mayoría de las meningitis en la edad pediátrica; en nuestro estudio, casi la mitad de los casos de meningitis correspondieron a meningitis linfocitarias benignas.

El segundo grupo en frecuencia que encontramos es el de las meningitis posiblemente bacterianas sin identificación de microorganismo. Es un grupo amplio, que posiblemente engloba a: meningitis linfocitarias benignas o víricas en fases iniciales en las que predominan los PMN; meningitis bacterianas en las que los métodos microbiológicos no han sido capaces de identificar la bacteria productora; y meningitis bacterianas *parcialmente tratadas.*

En tercer lugar encontramos las meningitis bacterianas con microorganismo identificado. Aunque un amplio número de microorganismos son capaces de causar meningitis bacteriana en niños, fuera del periodo neonatal, tan sólo tres de ellos son responsables de la mayoría de los casos (*N. meningitidis*, *Hi*b y *S. pneumoniae*). Sin embargo, no debemos olvidar las meningitis por *otros* microorganismos (*Salmonella*, *Listeria*, *E. coli*), las cuales, aunque suponen un pequeño número de casos respecto al total, presentan complicaciones y secuelas que nos obligan a tenerlas muy en cuenta; de hecho, así lo hacemos, ya que la existencia de algunas de ellas como *Listeria monocytogenes* condicionan incluso cambios en el tratamiento.

La incidencia de los agentes etiológicos de las meningitis agudas bacterianas está influenciada, en algunos casos, por factores externos de política sanitaria. En nuestro país, a diferencia de USA y norte de Europa (Feigin y Pearlman, 2004) en que el agente más frecuente hasta hace unos años era *Hi*b, el microorganismo más frecuente es *N. meningitidis.* En nuestro estudio así queda reflejado. Aunque este predominio se ha mantenido a lo largo de los años incluidos en el estudio, en la última década se ha

producido un cambio en el orden de frecuencia de los otros dos microorganismos mayoritarios; así, *Hi*b, que fue el segundo microorganismo en frecuencia previo a la vacunación sistemática que tiene lugar desde 1997, ha pasado prácticamente a desaparecer, dejando el segundo lugar, a partir de esta fecha, a *S. pneumoniae*.

Distribución por meses del año

Coincidiendo con la mayoría de estudios publicados (Schuchat y Wenger, 1997), observamos predominio de meningitis meningocócicas en invierno y primavera; de meningitis neumocócica en invierno y de linfocitarias benignas en verano; en cambio, al contrario de los referido (Aristegui, 1996; Pachón del Amo, 1994), no encontramos predominio estacional en las meningitis por *Hi*b.

Aunque se han producido meningitis linfocitarias benignas en los meses de invierno, nuestra serie coincide con la bibliografía en la acumulación de casos en los meses de verano (Atkinson, 1998). Observamos en todos los brotes un pico en el mes de junio, cesando de forma brusca en julio; posiblemente, el fin del curso escolar sea el responsable de esta situación, al reducirse la transmisión del virus.

Llama la atención que la distribución mensual de las meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo adopta un patrón muy similar al de las meningitis linfocitarias benignas, lo que induce a pensar que en este grupo existen un abundante número de meningitis no bacterianas.

Distribución por sexos

En nuestro estudio la distribución por sexos del total de meningitis es de 2/1 a favor de los varones. Este dato del predominio del sexo masculino en esta enfermedad coincide con otros estudios publicados (Prober, 2004).

Encontramos las meningitis linfocitarias benignas y las producidas por *N. meningitidis* más frecuentes en los chicos. En *Hi*b y *S. pneumoniae* no encontramos diferencias por sexos.

El porcentaje de niños respecto a niñas en *N. meningitidis*, *Hi*b y MLB es similar a la bibliografía (Atkinson, 1998). Nuestros datos de meningitis neumocócicas por sexos (V/H = 1,2/1) no coinciden con otras series (V/H = 2/1) (Casado et al., 2002; Villó, 2004). Sí son similares las proporciones de las meningitis linfocitarias benignas, tipo de meningitis en las que más se aprecia la diferencia de incidencia por sexos (V/H = 2,7/1 en nuestro estudio).

Distribución por edad

La meningitis bacteriana, es una enfermedad que tiene su mayor frecuencia en los primeros años de vida. En nuestro estudio se demuestra este hecho, observándose casi la mitad de los casos en menores de 2 años y casi un 80% en menores de 6 años, datos que coinciden con la bibliografía revisada (Feigin y Pearlman, 2004; Prober, 2004).

Se han apreciado diferencias en cuanto a la etiología por grupos de edad, ocurriendo las meningitis por *Hi*b con más frecuencia en la época de lactante, las neumocócicas en el grupo de 3 meses a 2 años, las meningocócicas a cualquier edad pero afectando también a edades mayores, y las linfocitarias benignas, más frecuentes en niños mayores de 2 años.

En el caso de las meningitis meningocócicas, como se observa en otras publicaciones (Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III, 1997) se aprecia una tendencia del serogrupo C a afectar a niños de mayor edad que el serogrupo B.

En la bibliografía revisada (Casado et al., 2002; Soult et al., 2001) se refiere que la meningitis neumocócica afecta, mayoritariamente, a menores de 2 años. En nuestro medio, la frecuencia de casos es igual en mayores que en menores de 2 años, por lo que nuestra serie discrepa de otros trabajos realizados.

Igualmente muchos estudios refieren que las meningitis neumocócicas en menores de 2 años se producen con más frecuencia en niños sanos, y las que ocurren en los mayores de esta edad, a menudo lo hacen en niños con factores predisponentes (Soult et al., 2001). Nuestro análisis excluye de entrada las meningitis en pacientes con patología previa o factores predisponentes; por su interés, no queremos pasar por alto que se desecharon 3 casos de meningitis por neumococo: dos de ellos por meningitis recurrente, en un niño de 11 años con una fístula de LCR y el otro en uno de 14 años tras un TCE grave. Por todo lo dicho, debemos considerar que las meningitis neumocócicas en nuestro medio, no sólo son más frecuentes que las referidas en esta memoria, sino que además el porcentaje de niños por encima de 2 años debe ser mayor que el referido aquí.

Hay que destacar que las meningitis benignas son las más frecuentes en todos los grupos de edad estudiados (incluso en el de 1 a 3 meses), salvo en el de 3 meses a 2 años en que hay un claro predominio de meningitis bacterianas frente a las linfocitarias.

Distribución anual según microorganismos

a) *N. meningitidis*

Al igual que en otras CCAA de España y en algunos países (Whalen et al., 1995; Vázquez, 2002), en nuestro hospital, se observó en 1997, un incremento de la incidencia global de meningitis meningocócica. Asimismo, desde el año anterior, se apreció un aumento creciente del número de aislamientos por *N. meningitidis* serogrupo C. A diferencia de lo referido en otros estudios (Brines et al, 1999), en que refieren la mayoría durante este año un predominio del serogrupo C frente al B, en nuestra área los aislamientos de meningococo B superaron ligeramente al serogrupo C.

Tras la campaña de vacunación puesta en marcha por la Consellería de Sanitat con la vacuna polisacárida frente al meningococo A + C en el último trimestre de 1997, coincidió en los 2 años siguientes, con una ausencia de casos de meningitis por serogrupo C, así como una importante disminución de la tasa global de meningitis meningocócicas. En 1999, se incrementó de nuevo la incidencia de esta enfermedad, hecho que continuó en el 2000, reapareciendo los casos por serogrupo C. Este hecho, que ocurrió simultáneamente en la Comunidad Valenciana y en el resto de España (Goicoechea et al., 2003), se explica por la propia naturaleza de la vacuna polisacárida capsular, de escasa memoria inmunológica. Los efectos de la nueva campaña de vacunación del 2000, ahora ya con la vacuna conjugada frente al meningococo C y su instauración en el calendario vacunal de nuestra comunidad, quedan reflejados en las tasas incidencia que tienen lugar a partir de dicho año, con disminución progresiva en los siguientes años, hasta no tener ningún caso de meningitis meningocócica en el 2004. Sí se ha producido en febrero de 2005 un caso de meningitis meningocócica por serogrupo C en un niño en teoría correctamente inmunizado, lo que puede atribuirse a

un fallo vacunal; esto aconsejaría no dejar sin vigilancia en los próximos años la posible reaparición de casos de meningitis C.

Por todo lo dicho es importante destacar la influencia de las campañas de vacunación en la frecuencia de casos de enfermedad, tanto de la vacuna polisacárida frente al meningococo A+C como de la conjugada frente a meningococo C.

Cabe preguntarse si tras la inclusión de la vacuna frente al meningococo C, en el calendario vacunal, existe un fenómeno de sustitución de este serogrupo por otros como el serogrupo B. En nuestro medio, al igual que refieren otros estudios (Vázquez, 2002) no se observa tampoco aumento de la incidencia por serogrupo B, ni se ha detectado aparición de otros serogrupos.

b) *Hi*b

La incidencia en España de la enfermedad invasora por *Hi*b y la elevada resistencia a antibióticos fueron determinantes para que, en 1997, se incluyera la vacuna conjugada anti-*Hi*b en el calendario vacunal de la Comunidad Valenciana. En este estudio se destaca la ausencia de meningitis por *Hi*b desde este año. El único caso aparecido posteriormente fue en 1999 y correspondía a un niño no inmunizado. No hemos podido detectar fallos vacunales.

Se vuelve a observar, en ese caso, la influencia de la campaña de vacunación frente a *Hi*b y su inclusión en el calendario vacunal de la Comunidad Valenciana en la reducción de casos por este microorganismo.

Sin embargo, ante lo referido en recientes publicaciones en otros países con vacunación sistemática anti-*Hi*b (Campos y Aracil, 2003) que alertan sobre un aumento de la incidencia de enfermedad invasora, y dado que se han documentado 5 fallos vacunales en España desde 1998 a 2002, es necesario que mantengamos activo el sistema de vigilancia epidemiológica para detectar nuevos casos de meningitis por *Hi*b.

c) *S. pneumoniae*

A pesar de que su incidencia no ha variado mucho a lo largo de los años de estudio, su incidencia relativa ha sufrido importantes modificaciones en los últimos tiempos, en relación con otros microorganismos causantes de meningitis bacteriana. Estas modificaciones se han debido a los cambios epidemiológicos de la enfermedad meningocóca junto al desarrollo y empleo sistemático de nuevas vacunas conjugadas frente a *Hi*b y meningococo C. En el año 1997, debido al importante aumento del número de casos de meningitis meningocócica por serogrupo C, el porcentaje de meningitis neumocócica descendió respecto a años anteriores, en relación con las otras meningitis bacterianas. Tras la desaparición de *Hi*b, *S. pneumoniae* se ha convertido en nuestro medio en el segundo microorganismo en importancia productor de meningitis bacterianas, dato observado por otros autores en nuestro país (Soult, 2001). Hay que destacar que en Estados Unidos, desde la introducción de la vacuna frente a *Hi*b, el neumococo es el principal microorganismo causante de meningitis bacteriana (Feigin y Pearlman, 2004).

Algunos autores alertan sobre el aumento de la incidencia de meningitis neumocócicas en los últimos años. En nuestro medio también observamos que de una frecuencia estable, prácticamente de 1 caso/año de meningitis neumocócica, en el 2002 se incrementó a 4 casos/año. Desde dicho año está comercializada en España la vacuna conjugada heptavalente frente a *S. pneumoniae*. Un estudio prospectivo realizado en España (Casado et al., 2002) encuentra que el 80% de los serotipos aislados en las

meningitis neumocócicas están incluidos en la vacuna. Aunque la vacunación con la vacuna heptavalente todavía es escasa en nuestra población, y varía de forma importante de unas zonas a otras, dado que no está incluída en el calendario oficial de vacunaciones, es posible que haya ejercido cierta influencia en la disminución de casos en los años siguientes. No obstante, dado el pequeño tamaño muestral, no podemos establecer conclusiones definitivas.

Como hemos reflejado anteriormente, hemos de advertir que en el diseño de nuestro estudio no hemos incluido meningitis producidas en niños con patología previa (inmunodeficiencias, afecciones neurológicas previas, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas, etc), pacientes que constituyen un grupo de riesgo de meningitis neumocócica. Por tanto, en nuestros resultados la incidencia de meningitis neumocócica es inferior a la real, ya que se han excluido del estudio estos niños, tal como hemos indicado más arriba.

d) Meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo

La distribución de frecuencias a lo largo de los años es muy similar a la del total de meningitis y en particular al de las meningitis meningocócicas. Es muy probable que en este grupo existan muchas meningitis meningocócicas en fase temprana de la infección. Insistimos una vez más en el carácter provisional de esta denominación. Conviene recordar que el empleo del término bacteriano trata de reflejar la realidad asistencial en la que las meningitis con predominio de PMN, en espera de resultados del cultivo se trata como bacteriana, práctica empírica que aconsejamos a tenor de la tasa de mortalidad global. Llama la atención que a lo largo de los años de estudio no ha disminuido el porcentaje de meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo; esto puede deberse a varias razones: una, que continúa la práctica de administrar antibióticos en ámbito extrahospitalario previa a la PL, ante cuadros febriles de etiología no filiada; otra, la no mejoría con los años de la sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico y en tercer lugar la precocidad en el diagnóstico. Esto nos permite abogar por la introducción de la metodología de la PCR para detección de genoma de bacterias implicadas en los cuadros de meningitis bacteriana, que supondrían un aumento en la sensibilidad de los mismos, permitiendo incluso diagnosticar la meningitis abortada.

Debemos resaltar que hemos excluido a este grupo cuando hemos realizado comparaciones entre las características de las meningitis bacterianas y de las linfocitarias benignas, ya que el hecho de que en el grupo de las MBSI pudieran existir conjuntamente los otros tipos, ofrecería resultados equívocos.

El elevado porcentaje de meningitis en el que no se aísla microorganismo, es uno de los principales sesgos en la mayoría de las series a la hora de evaluar la frecuencia de cada microorganismo.

e) Meningitis linfocitarias benignas

La distribución por años sigue un patrón muy variable, con cifras que oscilan entre la ausencia de casos en 1998 y los 31 y 33 casos/año en 1997 y 2000, respectivamente.

Es conocida la aparición en forma de brotes de las meningitis por enterovirus, principal agente causal de las meningitis linfocitarias benignas. Esto podría explicar la variabilidad de sus frecuencias; de hecho, el aumento del número de casos en el 2000, coincide con lo publicado (de la Loma et al., 2002); no obstante, si comparamos la

evolución de las frecuencias de este grupo, con el de meningitis bacterianas, concretamente meningocócicas, llama la atención que se diagnostiquen más linfocitarias benignas en las épocas de mayor incidencia de las meningitis graves. Cabría preguntarse si dada la naturaleza benigna de los cuadros de meningitis linfocitarias, muchas veces estos procesos pasan desapercibidos, y se detectan con más facilidad en las épocas en que los pediatras estamos más sensibilizados con estas enfermedades, por aumento de la incidencia de meningitis bacterianas.

Por otra parte, por lo comentado arriba respecto a los tipos de meningitis que podrían estar englobadas en el grupo de MBSI, pensamos que la frecuencia real de meningitis víricas en nuestro hospital, aún es mayor del que hemos representado en la figura 11.

5.2.2. ANTECEDENTES. ANTIBIOTERAPIA PREVIA

De todos los antecedentes estudiados, solo nos referiremos al tratamiento antibiótico previo, dada la escasa relevancia que hemos comprobado con el resto. Aunque sí es relevante el estado vacunal, no hemos podido hacer valoraciones sobre el mismo, ya que nuestro estudio es retrospectivo, y esta circunstancia no estaba recogida en las historias clínicas con la amplitud necesaria para describirla y analizarla de un modo adecuado.

Es llamativo el alto porcentaje de casos (1/3 de la muestra) en que se administró tratamiento antibiótico sin un diagnóstico preciso. Este dato coincide con la bibliografía (Bonadio, 1992; Prober, 2004). Los antibióticos utilizados fueron los de uso más habitual. Se evidenció similar frecuencia de tratamiento previo al diagnóstico que en otras series, registrándose una disminución con los años, dato que nos lleva a pensar en una mayor concienciación por parte de los pediatras de atención primaria sobre el uso indebido de antibioterapia.

Sin embargo, en el estudio que realizamos sobre la posible influencia de la antibioterapia previa a la PL, en la identificación o no del microorganismo causante, observamos que no existen diferencias en cuanto a la identificación de microorganismo, tanto si previamente se ha administrado antibiótico como si no, al contrario de los que refieren la mayoría de estudios publicados (Brines et al., 2002).

5.2.3. RESULTADOS CLÍNICOS

Signos/síntomas previos al ingreso

En la mayoría de los casos de nuestro estudio se constata la *triada clásica* de la meningitis, caracterizada por fiebre, cefalea y vómitos, como manifestaciones clínicas más frecuentes en el curso de estas infecciones.

Aunque no encontramos ningún caso en que no se haya referido, al menos, febrícula, la temperatura mayor o igual de 38ºC fue más frecuente en las meningitis bacterianas que en las linfocitarias benignas. En nuestra muestra, sólo la mitad de los casos de MLB presentó una temperatura superior a 38ºC en algún momento de su evolución previa a acudir; este dato contrasta con la bibliografía, que refiere que el signo más frecuente en las MLB es la presencia de fiebre, en un 70-100% de los casos (Cherry y Nielsen, 2004).

Se observa con mayor frecuencia en las meningitis bacterianas respecto a las linfocitarias benignas la fiebre alta, la irritabilidad, el decaimiento y las artralgias. La cefalea, sin embargo, es más frecuente encontrarla en las MLB que en las meningitis bacterianas. No se aprecian diferencias en cuanto a la presencia de vómitos.

La bibliografía refiere que puede haber convulsiones previamente al ingreso hasta en un 20-30% de meningitis bacterianas, y que se asocian a un 23% de las meningitis por *Hi*b y *S. pneumoniae* y alrededor de un 11% de las meningocócicas (Feigin y Pearlman, 2004). Nuestros datos discrepan, pues observamos menor porcentaje de convulsiones, tanto a nivel global como por microorganismos; en nuestro caso la mayor frecuencia se da en las meningitis por *S. pneumoniae* (12,5%), en segundo lugar en las producidas por *Hi*b (7,1%) y por último en las que causa *N. meningitidis* (2,5%).

La presencia de artralgias, que en nuestro estudio se asocia de forma significativa a la meningitis por *N. meningitidis*, es mayor en nuestra serie (casi un 25% de los meningococos), que en otras revisadas (Asensi et al., 1998).

Encontramos mayor frecuencia de cefalea y vómitos en los niños mayores, y de irritabilidad en los menores de 2 años.

Entre los síntomas más frecuentes referidos por la anamnesis, los vómitos es el único signo en el que se encuentran diferencias significativas por grupos de edad. La cefalea y la irritabilidad son características que pueden asociarse a la edad, por la facilidad o dificultad del niño para expresar que tiene o no cefalea o simplemente mostrarse irritable, por lo que su diferencia significativa no la consideramos valorable.

Por este motivo, pensamos que no es valorable el afirmar que la cefalea es más frecuente en las MLB que en las MBI; con la irritabilidad ocurre lo mismo: podríamos estar interpretando estos síntomas como característicos de cada tipo de meningitis, cuando pueden estar influenciados por la edad a la que se asocia cada tipo. De hecho, según Feigin, la presencia de cefalea es más frecuente en edades mayores (Cherry y Nielsen, 2004).

Exploración clínica en urgencias

La afectación del estado general es uno de los signos que con mayor frecuencia diferencia a las meningitis bacterianas de las linfocitarias benignas. El microorganismo que mayor afectación del estado general produce es *N. meningitidis*, y en segundo lugar *Hi*b.

Otro dato que puede orientar hacia la etiología es la hipertermia, más frecuente en las meningitis bacterianas que en las linfocitarias benignas.

Por lo que respecta a los signos meníngeos, debemos recalcar que su ausencia (como en nuestra serie, que alcanzó el 20-35% según microorganismos) no debe hacernos desistir del diagnóstico. Su presencia coincide con otras series, que tienen un 56% de positividades en meningitis bacterianas (Martínez-Boné, 2004).

En cambio, no se observan diferencias en la presencia o no de signos meníngeos y meningitis bacterianas y linfocitarias benignas. Tampoco difieren entre los microorganismos productores de meningitis bacterianas. De todos los signos meníngeos, los más frecuentemente encontrados son la rigidez de nuca y el envaramiento de raquis. Es menos probable encontrar Brudzinski y Kernig positivos. No encontramos explicación a por qué el signo de Brudzinski se asocia con mayor frecuencia a meningitis bacterianas y la rigidez de nuca a MLB.

En nuestra serie, el abombamiento y la tensión de la fontanela se asocia más frecuentemente a las meningitis producidas por *S. pneumoniae*. Este dato discrepa de

otras series publicadas que encuentran este signo más frecuente en *Hi*b (Asensi et al.,1998).

Las petequias son características de la meningitis meningocócicas, aunque no exclusivas, pues aunque en menor frecuencia, también las hemos encontrado en otros tipos, como en *Hi*b y en algunos escasos pacientes con meningitis linfocitaria benigna. Estos datos coinciden con lo publicado en nuestro propio medio (Asensi et al., 1998). En cambio, la presencia de equimosis solo se ha asociado a *N. meningitidis* mayoritariamente, y en segundo lugar a *Hi*b.

La presencia de otitis media aguda se asocia con más frecuencia, al igual que lo publicado (Feigin y Pearlman, 2004) , a *Hi*b y neumococo.

Encontramos mayor frecuencia de afectación de la consciencia en las meningitis neumocócicas respecto al resto, dato que coincide con algunas publicaciones (Feigin y Pearlman, 2004), aunque otros autores, no encuentran diferencias (Asensi, 1999).

La poca afectación del estado general junto a la ausencia de signos meníngeos en ocasiones puede significar que algunas linfocitarias benignas pasen desapercibidas. Observamos, asimismo, al igual que refieren otros autores (Böttner et al., 2002; Cherry y Nielsen, 2004; Pérez Tamarit et al., 2001), signos y síntomas que se asocian característicamente a las meningitis linfocitarias benignas y que rara vez encontramos en las bacterianas: fotofobia, dolor abdominal, mialgias y exantema. Estos también los hemos encontrado en el grupo de las MBSI. Aunque también se aprecia en la tabla XLVII, si comparamos las figuras números 38 y 39, observamos la similitud entre ambas, lo que nos vuelve a orientar sobre la idea de que la mayoría de las meningitis incluidas en el grupo MBSI sean meningitis linfocitarias benignas.

En cuanto a las meningitis tuberculosas, uno de los dos casos presentaba grave afectación del estado general, con disminución de la conciencia y signos meníngeos positivos. Este es una forma de presentación mucho más frecuente que el segundo caso, que estaba asintomático y se diagnosticó al realizarle un Mantoux por una TBC materna.

Podría parecer que muchos de los resultados obtenidos son similares a la bibliografía publicada y que su comunicación aportaría escasa información a lo que ya es de todos conocido sobre las manifestaciones clínicas de las meningitis. Sin embargo, consideramos que es importante reflejar tanto las similitudes como las discordancias, pues ambos fenómenos hemos constatado, como habrán podido comprobar. Es más, las meningitis bacterianas, que constituyen el objetivo fundamental de este estudio, son afecciones muy importantes, al tratarse de las infecciones agudas frecuentes que comportan mayor gravedad. Sólo eso justificaría la comprobación local de las concomitancias, pero no debemos olvidar los progresos aplicados en los últimos años en la prevención y tratamiento de estos procesos, cuya introducción en la colectividad no ha sido simultánea entre los distintos países occidentales, ni siquiera entre las diferentes CCAA de nuestro país. Y de esta manera, se responde a uno de los principales fines de este estudio, que es conocer mejor como se comporta la enfermedad en los niños valencianos, para que los pediatras podamos diagnosticarla lo más precozmente posible y mejorar por tanto, la asistencia a la población infantil de nuestra área.

5.2.4. RESULTADOS CITOQUÍMICOS

Celularidad

A pesar de que encontramos con mayor frecuencia valores más elevados de células en LCR en las meningitis bacterianas que en las linfocitarias benignas, en la tabla XLVIII podemos observar la variabilidad que existe entre el número de células en LCR y dentro de cada uno de los grupos de microorganismos productores de meningitis. Es decir, podemos encontrarnos cualquier valor en el número de células con cada microorganismo; llama la atención que la cuarta parte de meningitis por *N. meningitidis* tenía menos de 100 células en LCR. Lo mismo ocurre con casi el 15% de los casos producidos por *Hi*b y por *S. pneumoniae*.

Sin embargo, nuestro estudio estadístico refiere que la variable número de células es apta para ser utilizada como test diagnóstico de meningitis linfocitarias benignas frente a meningitis bacterianas en el sentido de que cifras menores de 250 células se asocian a meningitis linfocitarias benignas y mayores de 250 a meningitis bacterianas.

En todos los tipos de meningitis bacterianas con microorganismo identificado, lo más frecuente fue encontrar pleocitosis entre 1.000 y 10.000 células. No encontramos similitud con otras series publicadas que dan como microorganismo con mayor número de células en LCR al meningococo (Schaad et al., 1984). En nuestro caso, los mayores valores de pleocitosis los encontramos en primer lugar en *Hi*b y en segundo lugar en el neumococo. La explicación a esto no está clara. Podría ser que el tiempo de evolución de los síntomas fuese más largo en los primeros años de nuestra muestra (donde predominaba *Hi*b) lo que hubiera podido dar lugar a mayores cifras de leucocitos en LCR, y menor en los últimos (con ausencia de este microorganismo), probablemente por la mayor concienciación de los padres y pediatras hacia esta enfermedad. Pero en nuestra serie, el tiempo de evolución de los síntomas no difiere excesivamente entre los primeros y los últimos años del estudio, por lo que esta no puede ser la explicación.

N. meningitidis presenta gran disparidad en el recuento; incluye los casos hipocelulares y entre ellos, las meningitis precoces, mostrando a veces recuento compatible con meningitis vírica. Esto puede ser explicarse por la misma teoría que hemos utilizado para *Hi*b. La mayoría de casos de *N. meningitidis* en nuestra serie, ocurrieron en forma de brote epidémico durante la temporada 96-97, por lo que durante aquellos meses y hasta que se instauró la vacuna frente al meningococo C y declinaron los casos, existió gran alarma social que probablemente condujo a los padres a consultar más precozmente ante cualquier síntoma. También están incluidos en este grupo los niños con meningitis y sepsis meningocócica grave en los cuales incluso se la celularidad puede ser escasa o incluso no existir pleocitosis (Prober, 2004), aunque en este último caso, no los hemos incluido en esta memoria.

Fórmula leucocitaria en LCR

Nuestra serie coincide con algunas publicaciones (Prober, 2004; Schaad et al., 1984) en la ausencia de diferencias entre los porcentajes de PMN de los distintos microorganismos productores de meningitis bacteriana y tampoco entre las meningitis bacterianas y las linfocitarias benignas. En la mayoría de los casos este porcentaje es mayor del 60% de neutrófilos. En el grupo de meningitis linfocitarias benignas llama la atención el elevado número de casos con predominio de PMN en LCR.

Por este motivo, nuestro estudio estadístico indica que la variable porcentaje de PMN no es apta para ser utilizada como test diagnóstico para diferenciar meningitis bacterianas de linfocitarias benignas.

Glucorraquia

Encontramos mayor descenso de la glucosa en las meningitis bacterianas respecto a las linfocitarias benignas, como refiere la bibliografía (Bonadio, 1992). El porcentaje de glucosa en LCR en relación a la glucemia podría ser utilizada como test para diferenciar MLB respecto al resto de meningitis; encontramos que un valor de más del 54 % de glucorraquia respecto de la glucemia apoya meningitis linfocitarias benignas y menos del 54% va a favor de meningitis bacterianas.

Coincidimos con los estudios publicados (Martínez-Boné, 2004) en el predominio de mayor porcentaje de hipoglucorraquia en *Hi*b y *S. pneumoniae* respecto a *N. meningitidis*. En nuestro estudio, en el caso de *Hi*b, con asociación estadísticamente significativa (p=0.000). En los dos casos de meningitis tuberculosa había hipoglucorraquia, si tomamos como valor normal de glucosa en LCR 50 mg/dL.

Proteinorraquia

Coincide nuestra serie con lo publicado (Bonadio, 1992) respecto al aumento del número de proteínas en las meningitis bacterianas respecto a las linfocitarias benignas. Por ello, la cantidad de proteínas en LCR podría ser utilizada como test diagnóstico para diferenciar meningitis linfocitarias benignas del resto de meningitis: un valor menor de 50 mg/dL, orienta a MLB, mientras que por encima de una cifra de proteínas mayor de 50 mg/dL es más probable de que se trate de una meningitis bacteriana.

Por otra parte, los valores más altos de proteínas se asocian a meningitis por neumococo e *Hi*b.

5.2.5. RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Meningitis bacterianas. Sensibilidad de los métodos microbiológicos

La tinción de Gram tuvo un rendimiento algo menor a lo descrito en algunas series (Bonadio, 1992). Llama la atención el alto porcentaje de identificaciones del método Gram para visualizar bacilos gramnegativos y cocos grampositivos y la menor sensibilidad cuando se trata de cocos gramnegativos. Esto se corresponde con la bibliografía, que refiere que la positividad se correlaciona con el agente etiológico (mayor en las neumocócicas) (Pachón y López, 1998).

Como en otras series (Murray, 2004), las determinaciones de Ags capsulares en LCR resultaron más eficaces para identificar *Hi*b que *N. meningitidis*. En nuestro estudio, obtenemos mejores resultados con la prueba del látex cuando se trata de identificar a *Hi*b y a *S. pneumoniae* frente al meningococo.

El cultivo del LCR alcanzó un porcentaje de positividades entre el 60 y el 80%, al igual que otros estudios (Pachón y López, 1998).

El hemocultivo dió como resultado porcentajes bajos respecto al cultivo de LCR y a diferencia de otras series que encuentran asociación de positividades y microorganismos (mayor frecuencia de resultados positivos para *Hi*b y neumococo) (Martinez-Boné, 2004), en nuestra serie no encontramos diferencias significativas. Cabe

recordar aquí que el hemocultivo fue el único de los métodos de identificación de microorganismo que en nuestro estudio se demuestra influido por la administración de antibióticos previa a la punción lumbar; esto puede constituir una explicación al por qué son más bajas las positividades de los hemocultivos que de los cultivos de LCR.

Dada la aparente mejor rentabilidad diagnóstica de los diferentes métodos microbiológicos para *Hi*b y *S. pneumoniae* que para *N. meningitidis* cabe pensar que dentro del grupo de las meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo, exista mayor proporción de meningitis meningocócicas que por los otros dos microorganismos, y que la frecuencia real de meningitis meningócocica en nuestro medio, no sólo sea mayor en términos absolutos, sino también en porcentaje relativo respecto a los otros microorganismos.

En del grupo de meningitis meningocócicas sin identificación de serogrupo, hubo 7 casos diagnosticados como tales en base a la presencia de pleocitosis más púrpura, aunque en ningún casó se identificó microorganismo por ninguno de los métodos microbiológicos utilizados. En estos dada la gravedad del cuadro clínico, se pospuso la realización de la PL hasta la estabilización del paciente, por lo que en todos los casos cuando se extrajo el LCR ya se había administrado antibiótico.

Al igual que en otras revisiones (Martínez-Boné, 2004), es llamativo el elevado número de meningitis de probable etiología bacteriana que no pueden diagnosticarse como tales al no existir una confirmación bacteriológica en los cultivos realizados. Podríamos pensar que esto es debido al uso indiscriminado de antibióticos, pero esta hipótesis en nuestro caso no es válida, ya que no hemos encontrado que el antecedente de la administración previa de antibióticos influya en la identificación de microorganismo. Otra de las causas que pudieran explicar esta situación quizá fuera una inadecuada técnica de recogida de las muestras para el laboratorio dada la labilidad de algunas bacterias (meningococo B), además de la escasa sensibilidad de los métodos microbiólogicos, dato que sí se demuestra en nuestro estudio.

El hecho de que ninguno de los métodos haya alcanzado un porcentaje alto de identificaciones para todos los microorganismos apoya la necesidad de valorarlos todos a la hora de establecer el diagnóstico.

Meningitis linfocitarias benignas

Nuestros resultados (17,8% de identificaciones de virus) son similares a otras series nacionales, que presentan unas tasas de aislamiento en LCR entre el 0 y el 35% (Rubio et al., 1998; Montero et al., 1995; Merino et al., 1997). El 87% de nuestras identificaciones se debieron a enterovirus (enterovirus, coxackie A, coxackie B y echovirus), dato similar a lo publicado (Cherry y Nielsen, 2004).

De los echovirus que se pudieron identificar, los más frecuentes, como refiere la bibliografía en nuestro país, (Pérez, 2001) fueron echovirus 6, 11 y 30.

El cultivo convencional de enterovirus aporta información útil desde el punto de vista epidemiológico, pero es un método lento y el conocimiento de sus resultados no modificó la actitud terapéutica en ningún caso de nuestra serie. Parece aconsejable la generalización del uso de técnicas diagnósticas más rápidas y precisas como la PCR, como refieren algunos autores (Sawyer, 2002). Sin embargo, no podemos dar mucha información acerca de este método, ya que solo disponemos de 10 resultados, de los cuales fueron positivos únicamente 2 casos de PCR en LCR (un 20%).

La identificación de virus más frecuente fue a través del estudio de virus en heces. En las meningitis linfocitarias benignas, el diagnóstico de certeza de meningitis por enterovirus se obtiene tras comprobar la presencia del mismo en LCR. Los cultivos

de heces deben interpretarse con prudencia, ya que pueden aislarse enterovirus en niños sanos (Zaoutis y Klein, 1998); sin embargo, se consideran válidos cuando existe un cuadro clínico compatible, sobre todo en presencia de un brote epidémico. En toda nuestra serie había cuadro clínico compatible.

5.2.6. TRATAMIENTO

Tratamiento antibiótico según años de estudio

La terapéutica empleada para las meningitis ha variado a lo largo de los años de estudio, porque también se han producido cambios en la etiología y en los patrones de resistencia a antibióticos.

En los primeros años de estudio, se utilizó empíricamente penicilina ante la sospecha de *N. meningitidis* o ampicilina en caso contrario. Pero comenzaron a observarse resistencias de *Hi*b a ampicilina; por ello, a partir de 1995, siguiendo las recomendaciones de los autores más expertos en patología infecciosa y en nuestra propia experiencia personal, se empleó cefotaxima ante la sospecha de este microorganismo. La emergencia de cepas de *N. meningitidis* resistentes a penicilina, motivó otro cambio en la terapéutica, por lo que a partir de 1997 se utilizó cefotaxima para el tratamiento empírico de las meningitis, independiente del microorganismo de que se sospechara. Posteriormente, la aparición en algunas publicaciones de neumococos con sensibilidad disminuida a cefotaxima ha dado lugar a la adición de vancomicina al tratamiento con cefotaxima cuando nos encontramos ante un posible caso de meningitis por *S. pneumoniae*.

Debido a estas prácticas, en nuestra serie, en casi ningún caso fue necesario modificar el tratamiento antibiótico empírico tras conocer el antibiograma.

Tratamiento antibiótico por grupos de edad

En el grupo de menores de 3 meses, en la mitad de los casos se utilizó cefotaxima sola y en el otro 50% asociacida a ampicilina. A pesar de que en la literatura más actualizada, muchos autores (Feigin, 2003; Nelson, 2004) no diferencian el grupo de 1 a 3 meses, limitando la edad de utilización de ampicilina por debajo del mes y a partir del mes cefotaxima sola, nosotros pensamos que la ampicilina debe mantenerse hasta los 3 meses. Estos autores no tienen en cuenta la posible etiología de *Listeria*, que puede ser causa de meningitis hasta varias semanas después del nacimiento y es un microorganismo resistente a las cefalosporinas (Posfay-Barbe y Wald, 2005).

La explicación a la diferente actitud terapéutica en España y USA respecto a las recomendaciones al tratamiento empírico para los niños entre 1 y 3 meses con meningitis, es que parece ser que los americanos tienen menos incidencia de *Listeria* que España y Europa. Así se pudo comprobar en estudios realizados previamente, entre otros centros, en el servicio de pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia (De Louvois et al, 1992). La incidencia en USA de listeriosis ha disminuído sustancialmente desde 1989, cuando se pusieron en práctica las directrices de tolerancia cero para alimentos preparados (CDC, 2005). Los datos actuales de incidencia son fidedignos, ya que se trata de una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) (AAP, 2003).

En nuestra serie en los niños más mayores dentro del grupo de 1 a 3 meses no se ha utilizado ampicilina. Aunque nosotros no hemos encontrado ningún caso durante los

primeros meses de vida, y el único niño con meningitis por *Listeria* en nuestro estudio tenía 2,5 años, dada la elevada tasa de mortalidad de este microorganismo, recomendamos continuar utilizando ampicilina y cefotaxima en esta franja de edad.

El resto de grupos de edad han sido tratados empíricamente en base a la etiología predominante en cada uno; en la mayoría de los casos entre 3 meses y 6 años se utilizó cefotaxima, por la frecuencia de *Hi*b en este grupo; el grupo de 6 o más años es e el que más se utiliza ampicilina y penicilina, ya que en estos ha predominado *N. meningitidis.*

Tratamiento por microorganismo

Por el mismo motivo referido arriba, para *N. meningitidis* se utilizaron penicilina G, ampicilina y cefotaxima; *Hi*b siempre se trató con cefotaxima, no utilizándose en ningún caso ampicilina, y la mayoría de meningitis por *S. pneumoniae*, sobre todo en los últimos años, fueron tratadas cefotaxima y vancomicina.

La distinción entre meningitis bacteriana y meningitis no bacteriana no siempre está clara inicialmente a partir de los criterios clínicos o de laboratorio, por lo que muchos niños con meningitis por enterovirus reciben tratamiento antibiótico de forma empírica hasta conocer los resultados de los cultivos bacterianos. Preferimos adoptar esta actitud más conservadora en lugar de dejar de tratar posibles meningitis bacterianas, hecho que redundaría en perjuicio del niño.

En cuanto a la **comparación de las complicaciones, secuelas y mortalidad de la utilización empírica de ampicilina frente a cefotaxima**, sabemos que los grupos no son comparables porque las condiciones han cambiado a lo largo de los primeros años de estudio en que se utilizaba ampicilina frente a los últimos años en que se utilizaba cefotaxima:

a) En sentido positivo, con el paso de los años han mejorado las condiciones sociales, riqueza de la población, facilidades de comunicación, sanitarias, como mejoría en el diagnóstico precoz por parte del pediatra, mayor rapidez y equipamiento de los medios de transporte, campañas de información y apertura de más centros de salud por parte de las autoridades sanitarias, y asistenciales, como creación da más hospitales, mayor número de unidades de SAMU, mayor dotación en los servicios de urgencias, ampliación o creación de unidades de cuidados intensivos pediátricos.

b) En sentido contrario, la existencia en los últimos años de un gran número de inmigrantes en la Comunidad Valenciana (aproximadamente 300.000), con poca formación sanitaria, calendarios vacunales desconocidos, ausencia de vacunación frente a *Hi*b y Men C, que resultaría en la reaparición de estos microorganismos en la etiología de las meningitis, etc.

Resistencias a antibióticos

Se observó los primeros años buena sensibilidad de *N. meningitidis* tanto a penicilina como a cefotaxima, comenzando a observarse en los últimos años, sensibilidad disminuida a la penicilina. Destacan los 2 casos de resistencia de *N. meningitidis* a penicilina en el año 1997, ambos por serogrupo C. No hemos encontrado, por el contrario, resistencias a cefotaxima, lo cual nos debe hacer reflexionar sobre la indebida utilización de cefotaxima para los procesos banales, debiéndose reservar para su uso en infecciones graves, dada la eficacia del antibiótico.

La resistencia de *Hi*b a ampicilina y cloranfenicol fue similar a otras series españolas (Hernández, 1999).

Encontramos un alto porcentaje de resistencias de neumococo a penicilina. Nuestro estudio coincide con otras publicaciones en nuestro país (Casado et al., 2002), que es uno de los que tienen más alta prevalencia de neumococos resistentes a penicilina; a diferencia de otros autores (Perez et al., 2002) en nuestro estudio no hemos detectado resistencias a cefotaxima; pero el hecho de que se hayan documentado justifica la adición de vancomicina a cefotaxima ante la sospecha de meningitis por *S. pneumoniae*. Si seguimos con este planteamiento, las resistencias del neumococo en nuestro medio no afectarán a la morbi-mortalidad de las meningitis.

La ausencia de aislados resistentes a rifampicina apoya su utilización en la profilaxis de la meningitis meningocócica y por *Hi*b y en el tratamiento de la meningitis neumocócica resistente a cefotaxima.

Dexametasona

En 41 casos (8,3% de todas las meningitis), se utilizaron corticoides (dexametasona). Estos casos fueron sobre todo meningitis bacterianas (12 casos de *N. meningitidis*, lo que representa un 15% de los casos, 4 casos de *Hi*b, que corresponde a un 28,5% y 9 de *S. pneumoniae*, que es igual a un 56% de los casos). Debido a las controversias en las recomendaciones del uso de corticoides en las meningitis durante la pasada década, la administración de dexametasona no la hemos realizado de forma regular, ni en cuanto al número de días de tratamiento, ni en los microorganismos a emplearla. Tampoco en todos los casos se pudo administrar antes de la primera dosis de antibiótico. Esta situación ha ocurrido en la mayoría de centros en los últimos años (McIntyre, 2005). Por todo ello, no hemos analizado las consecuencias de su utilización.

5.2.7. EVOLUCIÓN

Días de hospitalización

Las meningitis bacterianas con identificación de microorganismo tuvieron mayor tiempo de estancia media en el hospital que las MBSI y las MLB.

Las estancias medias fueron más prolongadas por *Hi*b y *S. pneumoniae*. Al igual que en otras series (Martínez-Boné, 2004) el neumococo es el microorganismo con mayor estancia media en el hospital; en nuestro estudio fue de 17 días, algo menor a la referida en otros trabajos (Soult, 2001).

Estancia en UCIP

Los mayores tiempos de estancia en UCIP se asocian de manera muy significativa a las MB respecto a las MBSI y a las MLB. Por otra parte, es similar el porcentaje de casos de meningitis bacterianas sin identificación de microorganismo y meningitis linfocitarias benignas que ingresaron en UCIP (ambos escasos). La decisión de ingreso o no en la unidad de cuidados intensivos habitualmente se toma en urgencias, una vez explorado el paciente y tras la realización de las pruebas complementarias iniciales, sin conocer el resultado de los cultivos. Se basa en la valoración clínica del niño y en la citoquimia y análisis microbiológico inicial del LCR. Esto indica nuestro acierto, desde un primer momento, en la diferenciación de las meningitis bacterianas graves de las posiblemente bacterianas y menos graves, reconociendo de entrada a ese grupo de meningitis que aunque calificadas de meningitis posiblemente bacterianas, lo

más probable es que se trate de linfocitarias benignas. A pesar de esto, hemos mantenido, por prudencia, la premisa de pautar tratamiento antibiótico a todas las meningitis, tanto si nos parecen bacterianas como si no, y mantenerlo en espera de resultados de cultivos.

De los tres microorganismos más frecuentes, aunque no hay diferencias significativas entre ellos en cuanto a la necesidad o no de vigilancia intensiva, llama la atención que el 25% de los neumococos y el 22% de los *Hi*b no precisaron ingreso ni tratamiento en UCIP. Las mayores estancias medias fueron en primer lugar para *S. pneumoniae*, en segundo para *Hi*b y el tercero para *N. meningitidis*. Esta proporción varía si estudiamos la mediana; en este caso, la bacteria con estancias más prolongadas es *Hi*b

Es interesante reflejar las diferencias por grupos de edad: los menores de 2 años precisaron con mayor frecuencia y de forma significativa, ingreso en cuidados intensivos, aunque este dato no es del todo valorable por la mayor frecuencia en el grupo de los mayores de las meningitis linfocitarias benignas.

Complicaciones

Aunque el tratamiento antibiótico adecuado ha mejorado la supervivencia, en las meningitis bacterianas todavía existe riesgo de complicaciones; en nuestra serie existía algún tipo de complicación en un tercio de los casos.

Prácticamente todos los casos con complicaciones estaban incluidos en el grupo de MB con identificación de microorganismo. La similitud en cuanto a la frecuencia de complicaciones en los grupos MBSI y MLB apoya lo ya referido con anterioridad en esta discusión respecto a que la mayoría de casos de MBSI en realidad son MLB. Aunque otra posibilidad sería que las meningitis bacterianas en las que no se identificó microorganismo tuvieran mejor evolución que aquéllas en las que se aisló el mismo.

Por microorganismos, observamos mayor proporción de complicaciones en *Hi*b y neumococo que en meningococo.

Las complicaciones más frecuentes aparecidas en nuestra serie fueron shock y CID. Coincidimos con la bibliografía en que estas se asociaron sobre todo a meningitis meningocócica (Casado, 2003), aunque también hemos encontrado casos en los otros microorganismos.

Aunque la incidencia según estudios de SSIADH en las meningitis bacterianas varía considerablemente (Sáez-Llorens y McCracken, 2003), en el nuestro presentamos las cifras más bajas de todas las encontradas (3,6% de las MB).

Al incluir derrame subdural entre las complicaciones, nos referimos a aquellos que se han diagnosticado por pruebas de imagen. Nuestra frecuencia de derrame sintomático también es similar a otros estudios (Prober, 2004). Dada la frecuencia que refiere la bibliografía de derrame subdural asintomático, consideramos que también en nuestra serie existirán muchos más casos que nos hayan pasado desapercibidos. Lo encontramos con mayor frecuencia en las meningitis por *Hi*b y *S. pneumoniae*, al igual que refieren algunos estudios (Feigin y Pearlman, 2004), pero a diferencia de lo publicado, no hemos encontrado más casos en el grupo de menos de 2 años.

En nuestro estudio se produjeron convulsiones en el 5,45% de todas las MB, dato mucho menor al referido por otros autores (Feigin y Pearlman, 2004), que hablan de un 26%. Coincidimos con la mayor frecuencia de casos en *Hi*b y *S. pneumoniae* que en *N. meningitidis*, microorganismo que en nuestra serie no ha producido ninguna convulsión durante el ingreso.

La literatura refiere que los abcesos cerebrales son una rara complicación de las meningitis y que sobre todo se producen en neonatos (Sáez-Llorens y McCracken, 2003). Nosotros no hemos estudiado las meningitis neonatales, pero observamos que los abcesos son más frecuentes en menores de 2 años.

El hecho de que en nuestra serie la frecuencia de complicaciones en general sea menor que lo publicado en el mundo desarrollado (Sáez-Llorens y McCracken, 2003) puede estar motivado, no solamente por los cuidados y controles que realizamos con cada niño que ingresa en nuestro hospital, sino por la práctica de administrar tratamiento antibiótico, tras la realización de PL, a todo niño con sospecha de meningitis, y únicamente retirarlo, ante la seguridad de que no se trata de una meningitis bacteriana. Esta práctica, puede parecer a algunos autores exagerada, y erróneamente, con mayor coste, pero los buenos resultados de complicaciones y secuelas que tenemos en nuestra serie, apoyan esta forma de actuar. Por ejemplo, se observó igual frecuencia de pacientes con crisis convulsivas previas a la hospitalización respecto a la mayoría de las series, pero menor durante su estancia en el hospital, lo que nos hace pensar en la mayor eficacia de nuestros cuidados respecto a algunas series.

No podemos dejar de subrayar la agresividad de algunos de los microorganismos incluidos en el grupo *otros*, pues entre 5 agentes han producido 4 complicaciones. Aunque representan baja frecuencia en la etiología de las meningitis, su presencia nos debe alertar ante la alta probabilidad de complicaciones.

Se observa mayor porcentaje de complicaciones en el grupo de los más pequeños, en segundo lugar en el de 3 meses a 2 años y en tercer lugar en el de 6 a 16 años. El grupo que menos complicaciones tuvo fue el de 2 a 6 años.

Letalidad

Nuestro estudio refleja una mortalidad global por meningitis bacterianas (2,52%) menor a las obtenidas en series recientes en países desarrollados, que oscilan entre el 4,8% y el 10% (Feigin y Pearlman, 2004; Guallar-Castillón, 1997) y más distante aún de la encontrada en países en vías de desarrollo (Baraff et al, 2003).

Esta menor mortalidad se refleja en todos los microorganismos. Los estudios realizados en nuestro medio refieren una mortalidad para *N. meningitidis* entre el 6 y el 14%. En nuestra serie fallecieron el 2,52% de las meningitis meningocócicas. Por otra parte, la bibliografía comunica una mortalidad mayor para las meningococemias que para las meningitis puras (Schuchat y Wenge, 1997). Debemos recordar que en nuestro estudio hemos excluido los casos de meningococemia en los que no hubo, o no se pudo demostrar, meningitis, por lo que coincidimos con lo publicado y si hubiéramos incluido estos casos la mortalidad hubiese sido mayor; no obstante, nuestro estudio sólo trata sobre meningitis. También los autores refieren una mayor mortalidad para el serogrupo C (Brines et al., 1998); uno de los 2 fallecidos por meningococo en nuestro hospital lo fue por serogrupo C y el otro por serogrupo no identificado.

No hubo ningún fallecimiento por *Hi*b; los estudios en nuestro medio refieren mortalidad entre el 3,5 y el 6,25% (Brines et al., 1998; Morant et al., 1998).

En nuestra casuística la mortalidad por meningitis neumocócica es de 6,2%, baja en relación con la bibliografía (Ruiz y Moraga, 2004).

La explicación podría ser el inicio precoz del tratamiento antibiótico ante la sospecha de meningitis bacteriana, previa extracción de exploraciones complementarias, práctica habitual en nuestro hospital. No debemos olvidar que la precocidad de la terapia antimicrobiana específica disminuye el número de células inflamatorias y las unidades formadoras de colonias.

Secuelas

Los niños dados de alta de meningitis en nuestro hospital se remitieron al pediatra para su seguimiento, por lo que en muchos desconocemos su evolución. No obstante, podemos presuponer que las secuelas que no reflejamos deben ser poco importantes desde el punto de vista clínico o inexistentes, porque en caso contrario se hubieran remitido para su seguimiento a nuestras consultas externas de neuropediatría, oftalmología, ORL, etc.

Nuestro porcentaje de secuelas graves en todas las meningitis bacterianas, alrededor de un 7%, es inferior a la bibliografía, que habla de un 10-20% en países desarrollados (Prober, 2004; Sáez-Llorens y McCracken, 2003). Encontramos menos frecuencia de sordera, de déficit motor y de convulsiones que otros autores (Tarlow et al., 1997).

Coincidimos con otros estudios (Goicoechea et al., 2003; Stowell y Schutze, 2002;) en el tipo de secuelas graves más frecuentes que ocurren en la meningitis meningocócica (convulsiones, alteraciones cutáneas y sordera) pero nuestra frecuencia es algo menor.

También coincidimos con otros autores (Otero, 1993) en el tanto por ciento de secuelas producidas por *Hi*b, y encontramos menos que otros estudios (Guallar-Castillón, 1997). Sólo encontramos en este microorganismo déficit motor e hidrocefalia; ningún caso desarrolló hipoacusia, a diferencia de otras publicaciones.

Nuestra frecuencia de secuelas atribuidas a *S. pneumoniae* también es inferior a lo comunicado por otros autores (Ispahani, 2004; Moraga, 2002). Sí que obtenemos los mismos resultados en lo que respecta al tipo de secuelas más frecuentes en este microorganismo (hipoacusia, déficit de visión producida por infarto cerebral e hidrocefalia) (Arditi et al., 1998).

Aunque la bibliografía refiere como microorganismo con mayor porcentaje de secuelas el neumococo, nosotros encontramos frecuencia similar, e incluso algo mayor, en *Hi*b.

De las secuelas graves, encontramos en primer lugar en frecuencia hipoacusia e hidrocefalia (con 4 casos cada una). Coincidimos con la mayoría de estudios en que la sordera es la complicación grave más frecuente, pero al parecer nuestra frecuencia de hidrocefalia es superior a lo publicado.

Aunque representan un escaso porcentaje de casos, llaman la atención los dos casos de meningitis incluidas por las características de su LCR en el grupo de MLB y que tuvieron como secuelas uno hipoacusia y el otro retraso mental. El primer caso ocurrió en un lactante de 2 meses, sin administración previa de antibióticos, y que presentaba en la exploración clínica al ingreso mal estado general, aspecto séptico, irritabilidad, febrícula, fontanela abombada y relleno capilar enlentecido. En la citoquímia había 45 células con 50% PMN y 50% linfocitos, 88 mg/dL de proteínas y glucosa de 73 para una glucemia de 79 mg/dL. En sangre había 10.000 leucocitos con 55% linfocitos. Se ingresó en UCIP desde urgencias y se administró durante 10 dias ampicilina y cefotaxima. Presentó como complicación un SSIADH y como secuela hipoacusia. Este es un caso de meningitis bacteriana con un líquido típico de meningitis linfocitaria benigna. El segundo ocurrió en una niña de 4 años que los días previos había padecido varicela. A la exploración tenía buen aspecto general y normalidad salvo rigidez de nuca. En su LCR había 160 células las cuales fueron 100% linfocitos. Los valores de glucorraquia y proteinorraquia fueron 67 y 25 mg/dL, respectivamente. Se trató con ampicilina durante 7 días. No hubo complicaciones. En el seguimiento se

detectó retraso mental. La existencia de estos casos apoya aún más nuestra práctica de tratar a todas las meningitis, aunque aparentemente sean linfocitarias benignas.

Por último, y al igual que lo referido por otros autores, en nuestro estudio encontramos mayor porcentaje de secuelas en el grupo de lactantes más pequeños.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

CARACTERÍSTICAS GENERALES

1. El número de meningitis diagnosticadas en el Hospital Clínico de Valencia, ha presentado varios picos de incidencia a lo largo de los años de estudio. Casi la mitad del total, fueron meningitis linfocitarias benignas. Los microorganismos responsables de la gran mayoría de las meningitis bacterianas fuera del periodo neonatal, fueron, por este orden: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b. Las meningitis bacterianas predominaron en los meses más fríos y las linfocitarias benignas en verano, con un pico de incidencia en el mes de junio.

2. El número de meningitis por *N. meningitidis* en este estudio, presentó un incremento de su incidencia en 1997, destacando el aumento de cepas de serogrupo C. En nuestra área, los aislamientos de meningococo B superaron ligeramente al C. La vacunación con la vacuna polisacárida A+C conllevó un importante descenso de los casos. Tras la reaparición de algunos casos por serogrupo C en el 2000, varias actuaciones, como la campaña de vacunación con la vacuna conjugada y su inclusión en el calendario de la Comunidad Valenciana, han disminuido progresivamente su frecuencia, hasta no producirse ningún caso en el año 2004. No detectamos, tras la disminución del serogrupo C, aumento de la incidencia por serogrupo B, ni aparición de otros serogrupos.

3. Hemos comprobado la desaparición de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* serotipo b desde la introducción de la vacuna frente al mismo en el calendario vacunal en el año 1996. Esta intervención sanitaria provocó el cambio de frecuencia en la etiología de la meningitis, pasando *S. pneumoniae* a ocupar el segundo lugar a partir de 1997.

4. Hemos observado un elevado número de meningitis de probable etiología bacteriana que no pudieron diagnosticarse como tales al no existir una confirmación bacteriológica.

5. Las meningitis linfocitarias benignas se presentaron en brotes epidémicos. La mayoría fue producida por enterovirus. Los echovirus más frecuentemente identificados fueron 6, 11 y 30. Constituyeron la causa más frecuente de meningitis en todas las edades, salvo en el grupo de 3 meses a 2 años.

6. La frecuencia de meningitis tuberculosa en nuestra área ha sido muy baja.

7. La mayoría de meningitis afectaron, sobre todo, al lactante y al preescolar. La mitad de los casos ocurrieron en menores de 2 años y casi un 80% en menores de 6 años. Las meningitis por *Hi*b fueron más frecuentes en la época de lactante, las neumocócicas, en el grupo de 3 meses a 2 años; las meningocócicas, alrededor de los 3-4 años y las linfocitarias benignas, más frecuentes en niños mayores de 2 años.

8. Hemos observado predominio del sexo masculino en las meningitis linfocitarias benignas y en las meningocócicas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

9. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de estas infecciones fueron, por este orden: fiebre, cefalea y vómitos.

10. Aunque la presencia de signos meníngeos es característica de estos procesos, la ausencia de los mismos en la exploración inicial no ha excluido el diagnóstico.

11. Comparadas con las meningitis linfocitarias benignas, las meningitis bacterianas han manifestado con mayor frecuencia alteración del estado general, hipertermia, irritabilidad, decaimiento y artralgias. La cefalea, en cambio, fue más frecuente en las linfocitarias. No se aprecian diferencias en cuanto a la presencia de vómitos ni en la positividad de los signos meníngeos.

12. Las petequias, aunque no exclusivas, han sido mucho más frecuentes en las meningitis meningocócicas. Las artralgias se han asociado de forma significativa a este microorganismo.

13. Las convulsiones, la presencia de otitis media aguda, el abombamiento y tensión de la fontanela, y la alteración de la consciencia, se presentaron con más frecuencia en las meningitis por *S. pneumoniae*. Convulsiones y otitis también se asociaron a *Hi*b.

14. Encontramos, de forma característica, en las meningitis linfocitarias benignas: fotofobia, dolor abdominal, exantema, faringoamigdalitis y manifestaciones catarrales.

CARACTERÍSTICAS DEL LCR

15. Aunque hemos podido encontrar cualquier valor de células, proteínas y glucosa en el LCR de las meningitis bacterianas o linfocitarias benignas, la presencia de una pleocitosis mayor de 250, una glucorraquia respecto a glucemia menor de 54% y una proteinorraquia mayor de 50 mg/dL son más probables en las meningitis bacterianas. El porcentaje de PMN no ha sido útil para diferenciarlas.

16. En todos los tipos de meningitis bacterianas con microorganismo identificado, lo más frecuente fue encontrar pleocitosis entre 1.000 y 10.000 células. Los valores mayores de células y de proteínas y los menores de glucosa los presentaron en primer lugar las meningitis por *Hi*b y en segundo las neumocócicas. *N. meningitidis* presentó gran disparidad en el recuento. En los dos casos de meningitis tuberculosa había hipoglucorraquia.

17. El recuento celular no nos ha permitido diferenciar con seguridad el tipo de meningitis, dada su variabilidad. Con frecuencia, el diagnóstico nos lo proporcionó la evolución y el resultado de los cultivos. En consecuencia, la toma de decisiones basada en la citoquimia puede suponer un gran riesgo para el niño.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

18. Los métodos microbiológicos clásicos utilizados en el estudio, han permitido identificar etiológicamente sólo un tercio de todas las meningitis. El hecho de que ninguno de ellos haya alcanzado un porcentaje alto de identificaciones, apoya la necesidad de tomarlos todos en consideración a la hora de establecer el diagnóstico.

19. Hemos encontrado mayor rentabilidad diagnóstica de la tinción Gram y antígenos capsulares para *Hi*b y *S. pneumoniae* que para *N. meningitidis*. En el cultivo de LCR y hemocultivo no encontramos diferencias por microorganismos.

20. El hemocultivo fue el único de los métodos microbiológicos que, en nuestro estudio, se demostró influido por la antibioterapia previa.

21. Hemos obtenido un escaso porcentaje de identificaciones en el grupo de linfocitarias benignas. El método que más casos permitió sospechar etiológicamente fue la determinación de virus en heces. Respecto al cultivo de enterovirus del LCR, dada su lentitud y ante el hecho de que el conocimiento tardío de sus resultados no modificó la actitud terapéutica, parece aconsejable la generalización del uso de técnicas diagnósticas más rápidas y precisas como la PCR.

22. Se observó a partir de 1997 la aparición de algunos aislados de *N. meningitidis* con sensibilidad disminuida a la penicilina. La resistencia de *Hi*b a ampicilina fue elevada. Encontramos un alto porcentaje de resistencias de neumococo a penicilina. No hemos hallado, en ningún caso, resistencias a cefotaxima, por lo que opinamos que debe promoverse el uso racional de este antibiótico en procesos infecciosos. La ausencia de aislados resistentes a rifampicina apoya su utilización en la profilaxis de la meningitis meningocócica y por *Hi*b, y en el tratamiento de la meningitis neumocócica resistente a cefotaxima.

EVOLUCIÓN

23. En nuestra serie, la frecuencia de complicaciones, letalidad y secuelas fue menor que en lo publicado en los países tecnológicamente desarrollados. Continuamos aconsejando el uso de antibióticos en el manejo de la meningitis bacteriana de etiología dudosa.

24. De todas las complicaciones, las más frecuentes fueron *shock* y CID, que ocurrieron sobre todo en las meningitis meningocócicas. Por microorganismos, *Hi*b y *S. pneumoniae* tuvieron mayor proporción de complicaciones que *N. meningitidis*. Cuanto menor fue la edad del niño, mayor fue la frecuencia de complicaciones.

25. Hemos detectado porcentajes similares de secuelas en meningitis por *Hi*b y por neumococos, en ambas superiores al meningococo. Las más frecuentes fueron la hipoacusia y la hidrocefalia. Las secuelas fueron más numerosas cuanto menor fue la edad del niño.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abzug M. Enterovirus no polio. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1042-1048.

2. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, Sanchez PJ, Romero J, Powell D. Double bind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. Pediatr Infect Dis J 2003; 18: 335-41.

3. Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, Garrod D. The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultraestructural observations. Neuropathol Appl Neurobiol 1988; 14 (1): 1-17.

4. American Academy of Pediatrics. Childhood and Adolescent Inmunization Schedule Released 2005. United States. Disponible en: http://www.aapredbook.org

5. American Academy of Pediatrics. Commitee on Infectious Diseases. Meningococcal diseases prevention and control strategies for practice-based physicians (Addendum: recommendations for college students). Pediatrics 2000; 106:1500-4.

6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive neumococcal infections. Pediatrics 1997; 99: 289-299.

7. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics 2000; 106: 362-66.

8. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice based physicians. Pediatrics 1996; 97: 404-412.

9. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* (infecciones). En: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics; 2003. p. 291-300.

10. American Academy of Pediatrics. Meningococo (infecciones). En: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics; 2003. p. 363-368.

11. American Academy of Pediatrics. Neumococo (infecciones). En: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26ª ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics; 2003. p. 378-387.

12. Anónimo. Conceptos básicos para la prevención y control de la infección meningocócica. Monografía sanitaria série E, núm. 23. Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. 1997.

13. Anónimo. Fuchs-Rosenthal Counting Chamber. Disponible en: http://www.hausserscientific.com/FuchsRosenthalDirect.htm

14. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE 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: 1087-97.

15. Asensi F. Tratamiento de las meningitis bacterianas. An Esp Pediatr 2002; 57: 19-23.

16. Asensi F, Otero M.C, Pérez-Tamarit D, Calvo M.A, Viudes A, Hernández R et al. Diagnóstico de las meningitis bacterianas. XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga, Junio de 1998. Libro de Actas. Tomo II. p. 231-233.

17. Asensi F, Otero M.C., Pérez-Tamarit D. Diagnóstico de las meningitis bacterianas. En: Hernández Marco R, Peris Vidal A (Eds). Actualizaciones en enfermedades infecciosas en el niño. Madrid. Ergón. 1999. p. 237-243.

18. Atkinson P, Sharland M, Maguire H. Predominant enteroviral serotypes causing meningitis. Arch Dis Child 1998; 78: 373-374.

19. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 389-394.

20. Barbante E, Cypel S, Osmo A, Okay Y, Lefèvre B, Lichtig I et al. Sequelae from meningococcal meningitis in children. A critical analysis of dexamethasone therapy. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62: 421-428.

21. Barson AJ. The vertebral level of termination of the spinal cord during normal and abnormal development. J Anat. 1970 106: 489-497.

22. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-95.

23. Black S, Shinefield H, Hansen JR, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1105-1107.

24. Black SB, Shinefield H, Fireman B, Hansen J, Elvin L, Laufer D et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumoccocal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J, 2001; 20:1105-7.

25. Bodas A, Aleo E, Chicote J, Ramón B, Careaga J. Meningitis por *H. influenzae* no tipificable en un niño vacunado previamente contra el tipo b. Acta Pediatr Esp 2000; 58: 255-257.

26. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Khersem H, Jessen O, Johnsen N et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. J Infect. 1983 Nov;7(3):193-202.

27. Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992 Jun; 11(6): 423-31.

28. Bottcher T, Gerber J, Wellmer A, Smirnov AV, Fakhrjanali F, Mix E et al. Rifampin reduces production of reactive oxygen species of cerebrospinal fluid phagocytes and hippocampal neuronal apoptosis in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. J Infect Dis 2000; 181: 2095-8.

29. Böttner A, Daneschnejad S, Handrick W, Schuster V, Ger Liebert U, Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologis, clinical and diagnostic aspects. Pediatr Infect Dis J, 2002; 21: 1126-32.

30. Bradley J, Ching D, Philips S. Outpatient therapy of serious pediatric infections with ceftriaxone. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 160-164.

31. Bradley J. Dexamethasone therapy in meningitis: potentially misleading antiinflamatory effects in central nervous system infections. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 823-26.

32. Brines J, Asensi F, Hernández R, Codoñer P, Diez J, Costa I et al. Cambios significativos de las meningitis bacterianas de los 90. XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga, Junio de 1998. Libro de Actas. Tomo II. p. 228-230.

33. Brines J, Asensi F, Hernández R, Codoñer P, Otero C, Perez A et al. Etiology of bacterial meningitis in Valencia. Abstract Book. The 16th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 1998. p. 67.

34. Brines J, Bueno FJ, Castellano T, Fullana A, Goicoechea M, Jorques G et al. Evolución de la enfermedad invasora bacteriana por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. 2002.

35. Brines J, Bueno FJ, Fullana A, García de Lomas J, Sanz M, Vanaclocha H. Plan de Prevención Integral de la Meninigitis en la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Dirección General de Salud Pública. 1999.

36. Brines J. Comunicación personal. Valencia. 1992.

37. Brines J. Meningitis bacterianas en la Comunidad Valenciana. En: Hernández Marco R, Peris Vidal A (Eds). Actualizaciones en enfermedades infecciosas en el niño. Madrid. Ergón. 1999. p. 227-235.

38. Brines J. Meningitis purulentas. En: Crespo M, Brines J, Jiménez R (Eds). Cruz Compendio de Pediatría. Barcelona. Espaxs. 1998.

39. Bueno M. La vacunación anti-haemophilus influenzae tipo b. An Esp Pediatr 1995; 43:155-157.

40. Campos J, Aracil B, Román F, Pérez-Vazquez M and the Collaborative Group for *Hi*b Vaccine Failures. Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b isolated from children with clinical cases of conjugate vaccine failures. J. Clin. Microbiol. 2003: 3915-3918.

41. Campos J, Aracil B. ¿Regreso de la infección por *Haemophilus influenzae* b? An Pediatr (Barc) 2003; 59:425-8.

42. Casado J, Blanco Quirós A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. An Esp Pediatr 2001; 54:69-73.

43. Casado J, Fenoll A, Arístegui J, Rodrigo de Líria C, Martinón JM, Berrón S et al y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. An Esp Pediatr 2002; 57:295-300.

44. Casado A, Garcia Calvo M, Perez A, Rodríguez M. Incidencia de infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica. An Esp Pediatr 2002; 57 (Supl 1): 7-13.

45. Casado J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martinón JM, Fernández C. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. An Esp Pediatr 2002; 56:5-9.

46. Casado J, Garcia Teresa, MA. Shock séptico: tratamiento. En: Ruza. Tratado de cuidados intensivos pediátricos 3ª ed. Vol I. Norma-Capitel. Madrid. 2003. p. 383-388.

47. Casado J. Punción lumbar. En: Casado Flores J, Serrano A (eds). Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ediciones Ergón S.A., 2000; p. 306-8.

48. Casado J. Shock séptico: meningococemia. En: Ruza. Tratado de cuidados intensivos pediátricos 3ª ed. Vol I. Norma-Capitel. Madrid. 2003. p.. 376-383.

49. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae* serotype b. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/haeminfluserob_a.htm

50. Centers for Disease Control and Prevention. *Listeria monocytogenes*. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/listeriosis_g.htm

51. Centers for Disease Control and Prevention. Meningoccal disease. Disponible en:

http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/meningococcal_a.htm

52. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet Neurol 2004; 3(1); 54-62.

53. Cherry J, Nielsen K. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia, Saunders, 2004. p. 497-505.

54. Collins P. Anatomía y crecimiento neonatales. En: Williams PL (Ed). Anatomía de Gray. Madrid. Churchill Livingstone. 1998. p. 343-373.

55. Comité de Vacunas de la AEP (Asociación Española de Pediatria); Aristegui J, coordinador. Manual de Vacunas. Madrid: Egraf, S.A.1996.

56. Connolly KY, Hammer SM. "The acute aseptic meningitis syndrome". Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 599-622.

57. Cordero J, Dalmazzo R. Meningitis bacteriana aguda. En: Ruza. Tratado de cuidados intensivos pediátricos 3ª ed. Vol II. Norma-Capitel. Madrid. 2003. p. 1652-1664.

58. Davison KL, Ramsay ME. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. Arch Dis Child 2003; 88: 662-664.

59. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18(9):816-22.

60. De Girolami U, Anthony D, Matthew P. El Sistema Nervioso Central. En: Cotran, Kumar, Collins (Eds). Robbins. Patología Estructural y Funcional. 6ª ed. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana de España. 2000. p. 1361-1362.

61. De Juan. Impacto de la inmunización frente a las enfermedades invasoras por neumococo: vacuna neumocócica conjugada. An Esp Pediatr 2002; 57 (Supl 1): 24-30.

62. De Juan. Meningitis tuberculosa. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 2. Infectologia. Asociación Española de Pediatría, Madrid, 2001. p. 155-158.

63. De la Loma A, Trallero G, De Ory F, Tenorio A, Sanz M, Echevarría JM. Meningitis linfocitaria en España: posible situación epidémica en el año 2000. Med Clin (Barc) 2002; 118: 694-695.

64. De Louvois J, Dagan R, Tessin I, Harvey D, Trollfors B, Brines J. A comparison of ceftazidime and aminoglycoside based regimens as empirical treatment in 1316 cases of suspected sepsis in the newborn. Eur J Pediatr 1992; 151: 876-884.

65. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass inmunization campaign against serogroup C Meningococcal Disease in Quebec. JAMA 2001; 285:177-181.

66. Delgado A: "Meningitis tuberculosa". En: Pediatría clínica. Vol 9. Ed. Grinver. Barcelona 1998.

67. Dennehy PH. Active immunization in the United States: developments over the past decade. Clin Microbiol Rev 2001; 14:872-908.

68. Donald P, Malan C, van der Walt A. Simultaneus determination of cerebrospinal fluid glucose and blood glucose concentrations in the diagnosis of bacterial meningitis. J Pediatr 1983; 103: 413.

69. Editorial JAMA. The worldwide prevention of meningococcal infection. Still an elusive goal. JAMA 1995; 273: 419-21.

70. El Bashir H, Laundy M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003; 88:615-620.

71. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 543-51.

72. Feigin R, McCracken G, Klein J. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 785-814.

73. Feigin RD, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin, Cherry, Demmler, Kaplan (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia, Saunders, 2004. p. 443-74.

74. Feigin RD. Use of corticosteroids in bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 2004; 23(4):355-7.

75. Fenoll A, Jado I, Vicioso D et al. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain:1990-1999. Acta Paediatr Suppl 2000; 89:44-50.

76. Fernández López A, Luaces C, Valls C et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. An Esp Pediatr 2001; 55: 321-328.

77. Fernández S, Arreaza L, Santiago I et al. Carriage of a new epidemic strain *of Neisseria meningitidis* and its relationship with the incidence of meningococcal disease in Galicia, Spain. Epidemiol Infect 1999; 123 (3):349-57.

78. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Situación actual de la meningitis bacteriana en España. Epidemiología, prevención y tratamiento. Resumen de resultados. Madrid. 1993.

79. Goicoechea M, Fullana A, Momparler P, Redondo MJ, Brines J, Bueno FJ. Enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de la Comunidad Valenciana. Gac Sanit 2003; 17: 458-465.

80. Goicoechea M, Fullana AM, Momparler P, Redondo J, Brines J, Bueno FJ. Evolución de la enfermedad meningocócica en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Efectividad de la vacunación antimeningocócica A+C. Rev Esp Salud Publica. 2003 En-Feb; 77(1):125-42.

81. González de Buitrago JM. Técnicas y métodos de laboratorio clínico. Ed. Masson. 2004.

82. Grande PO, Myhre EB, Nordstrom CH, Schliamser S. Treatment of intracraneal hypertension and aspects on lumbar dural puncture in severe bacterial meningitis. Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46: 264-70.

83. Guallar- Castillón P, Jimenez FJ, Rubio C. Revisión de los datos de incidencia de enfermedad invasora y de meningitis por *H. influenzae* en niños menores de 5 años en España. An Esp Pediatr 1997; 47: 263-268.

84. Haines D. Meninges. En: Haines DE. (Ed). Principios de Neurociencia. 2ª ed. Madrid. Elsevier España. 2003. p. 108-120.

85. Hamilton M, Jackson MA, Abel D. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for enteroviral meningitis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 533-8.

86. Hatherill M, Tibby S, Sykes K, Turner C, Murdoch I. Diagnostic markers of infection: comparision of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child 1999; 81: 417-421.

87. Hermans P, Goldstein NP, Wellman WE. Mollaret`s meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. Report of case, with review of the literature. Am J Med 1972; 52:128-140. 74. Fortschritte der Medizin, München, 1887, 5: 573 and 620.

88. Hernández R, Juan J, Collar JI, Brines J, Asensi F, Codoñer P et al. Controversias sobre el tratamiento de las meningitis bacterianas. XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría. Málaga, Junio de 1998. Libro de Actas. Tomo II. p. 234-240.

89. Hernández R. Tratamiento de las meningitis bacterianas. En: Hernández Marco R, Peris Vidal A (Eds). Actualizaciones en enfermedades infecciosas en el niño. Madrid. Ergón. 1999. p. 245-256.

90. Iglesias L, Pérez-Yarza E.G, García J.Mª, Valiente A y Pérez-Trallero E. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa (1981-2001). An Esp Pediatr 2002; 57 (5): 401-7.

91. Ispahani P, Slack RCB, Donald FE, Weston VC, Rutter N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for inmunisation. Arch Dis Child 2004; 89:757-62.

92. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emergening threat. JAMA 1995; 383-89.

93. Jaye DL, Walter KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 735-46.

94. Jódar L, Feavers I, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. Lancet 2002; 359: 1499-508.

95. John H. Martin. NeuroAnatomía, 2. Ed. Prentice Hall, Madrid, 1998.

96. Kaplan S, Mason E, Wald E, Schutze G, Bradley J, Tan T et al. Decrease of Invasive Pneumococcal Infections in children among 8 children`s hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2004; 113(3): 443-449.

97. Kaplan S. Management of pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 589-2.

98. Kaplan SL. Recent advances in bacterial meningitis. Adv Pediatr Infect Dis. 1989;4:83-110.

99. Kashyap RS, Kainthla RP, Satpute RM, Agarwal NP, Chandak NH, Purohit HJ, et al. Differential diagnosis of tuberculous meningitis from partially-treated pyogenic meningitis by cell ELISA. BMC Neurol. 2004 Oct 22;4(1):16.

100. Kashyap RS, Kainthla RP, Satpute RM, Chandak NH, Purohit HJ, Taori GM et al. Demonstration of IgG antibodies to 30 Kd protein antigen in CSF for diagnosis of tuberculous meningitis by antibody-capturing ELISA. Neurol India. 2004 Sep;52(3):359-62.

101. Kirschke D, Jones T, Buckingham S, Craig A, Schaffner W. Outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus 13. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1034-8.

102. Klein J, Feigin R, McCracken G. Report of the Task Force on Diagnosis and Management of Meningitis. Pediatrics. 1986 Nov, 78 (5 Pt 2): 959-982.

103. Klein J. The pneumococcal conjugate vaccine arrives: a big win for kids. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 181-2.

104. Klugman KP, Madhi SA. Emergence of drug resistance. Impact on bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13(3): 637-46.

105. Koomen I, Grobbee D, Roord J, Donders R, Jennekens-Schinkel A, Van Furth AM. Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assesment, incidence, and prediction. Pediatrics 2003; 112: 1049-53.

106. Krugman S, Ward R. Meningitis bacteriana aguda. En: Krugman S, Ward R (Eds). Enfermedades infecciosas. 5ª ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. México. 1974. p. 121-131.

107. Lin PL, Michaels M, Janosky J, Ortenzo M, Wald E. Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 2003; 111: 896-899.

108. Lindvall P, Ahlm C, Ericsson M, Gothefors L, Naredi S, Koskinen LO. Reducing intracraneal pressure may increase survival among patients with bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 38: 384-90.

109. Martín-Ancel A, Garcia-Alix A, Quero J. Meningitis bacteriana: Mecanismos de daño cerebral y nuevas aproximaciones terapéuticas. An Esp Pediatr 1997; 47: 126-134.

110. Martinez-Boné M. Estudio descriptivo de 101 casos de meningitis bacterianas (1986-2000) Acta Pediatr Esp 2004; 62: 401-408.

111. Martinón JM, Martinón F. Síndrome de hipertensión intracraneal. Edema cerebral: terapéutica. En: Ruza. Tratado de cuidados intensivos pediátricos 3ª ed. Vol I. Norma-Capitel. Madrid. 2003. p. 936-940.

112. McIntyre P. Should dexametasone be part of routine therapy of bacterial meningitis in industrialised countries? Adv Exp Med Biol 2005; 568: 189-93.

113. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY et al. Dexamethasone as adjunctive terapy in bacterial meningitis meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278(11); 925-31.

114. McIntyre PB, Macintyre CR, Gilmour R, Wang H. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. Arch Dis Child 2005; 90: 391-6.

115. Memoria Hospital Clínico Universitario de Valencia 2003.

116. Mencía S, Casado J, Marín C, González-Vicent M, Ruiz MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. An Esp Pediatr 2000; 53: 94-99.

117. Miguel M.V, Menendez-Ribas M, Vila S. Cambios en las meningitis purulentas pediátricas. An Esp Pediatr 1994; 41: 329-332.

118. Mintegui S, Sánchez J, Benito J, Vázquez MA, Rubio G, Capapé S. Tratamiento extrahospitalario de los niños con meningitis viral. An Esp Pediatr 2000; 52: 430-434.

119. Moraga FA. Espectro clínico de la infección neumocócica. An Esp Pediatr 2002; 56:31-39.

120. Morant A, Diez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiró I, Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana, España. Rev Neurol 1998; 26:34-7.

121. Morant A, Díez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiró I, Brines J. Enfermedad invasora por Haemophilus influenzae tipo b en la Comunidad Valenciana. Med Clin (Barc.) 1999; 112: 20-23.

122. Morley S, Cole M, Ison C, Camaraza MA, Sotolongo F, Anwar N et al. Immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine against múltiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1054-61.

123. Muñiz J, De Aristegui J. Tuberculosis (Vacuna BCG). En: De Arístegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao. Ciclo Editorial S.A., 2004. p. 634-653.

124. Muñoz F, Starke J. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid. Elsevier. 2004. p. 958-972.

125. Muñoz JI, Roselló P. Canalización de vías venosas centrales. An Pediatr Contin 2005; 3(2): 109-13.

126. Muñoz JI, Ruza F. Fisiopatología de la hipoperfusión. En: Ruza. Tratado de cuidados intensivos pediátricos 3ª ed. Vol I. Norma-Capitel. Madrid. 2003. p. 350-358.

127. Muñoz M, Chazeta J. Atlas de Técnicas y procedimientos en Pediatría. El Adalid Seráfico. Sevilla. 1996.

128. Murray, Rosenthal, Kobayashi, Pfaller (Eds). Microbiología médica. 4ª ed. Madrid. Elsevier España. 2004. p. 191-197, 252-261, 312-319.

129. Nau R, Wellmer A, Soto A, Koch K, Schneider O, Schmidt H et al. Rifampin reduces early mortality in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis. J Infect Dis 1999; 179: 1557-60.

130. Navarro JA. Meningococo. En: De Arístegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao. Ciclo Editorial S.A., 2004. p. 483-510.

131. Nicholson JF, Pesce MA. Pruebas de laboratorio: valores de referencia. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid. Elsevier. 2004. p. 2419-2420.

132. Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J, Böttiger B, Christiansen KM, Daugbjerg P et al. Diagnostic assesment of haemorrhagic rash and fever. Arch Dis Child 2001; 85: 160-165.

133. Nogales A. Tuberculosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 7ª ed. Barcelona. Ed Espax. 1994. p. 546-567.

134. Odio CM, Puig JR, Feris JM, Khan WN, Rodriguez WJ, McCracken GH et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 581-90.

135. Oliver WJ, Shope TC, Kuhns LR. Fatal lumbar puncture: fact versus fiction –an approach to a clinical dilema. Pediatrics 2003; 112: 174-76.

136. Otero C. Importancia del *Haemophilus influenzae* en la patología pediátrica. Tesis doctoral. Valencia. 1993.

137. Pachón del Amo I. Estudio de la incidencia de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* en España. Centro Nacional de Epidemiología: Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

138. Pachón J, López Cortés L. Meningitis y otras infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Garcia-Rodriguez JA, Picazo JJ (Eds). Microbiología Médica (II). Microbiología Clínica. Madrid. Harcourt Brace. 1998. p. 195-211.

139. Palomeque A, Pastor X, Hostalot A, Jovani L, Ribas M, Jiménez R. Meningitis tuberculosa: revisión de 209 casos. An Esp Pediatr 1994; 41: 83-88.

140. Palomeque A. Meningitis bacterianas. En: Cruz M. Tratado de pediatría, 7ª Ed. Barcelona. Espaxs. 1994. p. 1853-1860.

141. Pastor X, Cruz M. Punciones diagnósticas. En: Galdó A, Cruz M (Eds). Tratado de exploración clínica en pediatría. Barcelona. Masson S.A. 1995. Pp : 865-882.

142. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. Arch Dis Child 2003; 88:601-607.

143. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr 1988; 113: 641-646.

144. Pelton S, Klein J. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. Pediatrics 2002; 110: 805-14.

145. Pelton S. The decline in invasive pneumococcal disease. Pediatrics 2004; 113(3): 617-8.

146. Pérez A, Molina JC, Quintero V, de Vicente A, de la Torre M. Utilidad del score de Boyer modificado para el diagnóstico diferencial de las meningitis bacterianas y víricas. An Esp Pediatr 2001; 55: 15-19.

147. Pérez C, Solís G, Miguel D, De la Iglesia P, Viejo G, Martín MªA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. An Esp Pediatr 2002; 57 (5): 310-316.

148. Pérez-Tamarit D, Otero MC, Asensi F. Meningitis víricas. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 2. Infectologia. Asociación Española de Pediatría, Madrid, 2001, p. 159-61.

149. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Perez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasiva por Streptococcus pneumoniae en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Vacunas 2002; 3:13-17.

150. Pollard A, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 333-345.

151. Pollard AJ, Scheifele D. Meningococcal disease and vaccination in North America. J Paediatr Child Health 2001; 37:S20-5.

152. Poolman JT, Van der Ley P.A., Tommassen J. Surface structures and secreted products of meningococci. En: Cartwright K. (Ed.) *Meningococcal Disease*. Chichester. John Wiley & Sons, 1995: 21-34.

153. Posfay-Barbe K, Wald E. Listeriosis. Pediatrics in Review 2005; 26(1): 16-23.

154. Powell K, Mawhorter S. Outpatient treatment of serious infections in infants and children with ceftriaxone. J. Pediatr 1987; 110: 889-901.

155. Prober CG. Infecciones del Sistema Nervioso Central. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid. Elsevier. 2004. p. 2038-2047.

156. Puga T, Ruvinsky R. Meningitis bacteriana. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga TF (Eds). Pediatría Meneghello. 5ª ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1997. p. 777-792.

157. Pulliam P, Attia M, Cronan C. C-Reactive Protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. Pediatrics 2001; 108: 1275-9.

158. Purcell B, Samuelsson S, Hahné S, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. BMJ 2004; 328: 1339.

159. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. Arch Dis Child 1986; 61: 24-29.

160. Radhakrishnan VV, Annamma M, Shobha S. Correlation between culture of *Mycobacterium tuberculosis* and IgG antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen-5 in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. J Infect. 1990 Nov;21(3):271-7.

161. Ramos J, Vázquez M, de Cea JM, Zanotta R, González A, Carrasco RR et al. Score para el diagnóstico diferencial entre meningitis bacteriana y viral. An Esp Pediatr 1996; 44:35-39.

162. Ramsay M, Andrews N, Kackmarski E, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet 2001; 357:195-196.

163. Reacher M, Shah A, Livermore D, Wale M, Graham C, Johnson A et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. BMJ. 2000 January 22; 320: 213–216.

164. Rennels M, Edwards K, Keiserling H, Reisinger K, Blatter M, Quataert S et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM_{197} in United States infants. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:153-159.

165. Riedo F, Plikaytis B, Broome C. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. CME review article. Pediatric Infect Dis J 1995; 643-657.

166. Robinson C, Willis M, Meagher A, Gieseker K, Rotbart H, Glode M. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 283-6.

167. Roca J, Campos J, Monso G, Trujillo J, Riverola A, Suris JC et al. Meningitis in pediatrics. Clinical and epidemiological study of 173 cases. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; 10:79-88.

168. Roine I, Banfi A, Bosch P, Ledermann W, Contreras C, Peltola H. Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources: a Chilean experience. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 923-928.

169. Roine I, Ledermann W, Foncea L, Banfi A, Cohen J, Peltola H. Randomized trial of four vs. seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid inicial recovery. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:219-22.

170. Rosenstein NE, Perkins BA. Update on *Haemophilus influenzae* serotipe b and meningococcal vaccines. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 337-52.

171. Rubin LG. Pneumococcal vaccine. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 269-85.

172. Ruiz J, Moraga F. Neumococo. En: De Aristegui J. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao. Ciclo editorial. 2004. p. 511-536.

173. Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris J, Vargas S, Klugman K, Hussey G et al and the Trovan Meningitis Study Group. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 14-22.

174. Sáez-llorens X, McCracken Jr G. Bacterial meningitis in children. En : Lancet 2003; 361: 2139-48.

175. Sáez-Llorens X, O`Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20(3):356-61.

176. Sáez-Llorens X. Patogénesis de la meningitis bacteriana. Implicaciones terapéuticas. An Esp Pediatr 2002; 57: 14-18.

177. Salisbury D. Introduction of meningococcal conjugate vaccine into the UK. Vaccines: Children & Practice, Vol.3, 41-43. 2000.

178. Salleras L, Dominguez A, Cardeñosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. Vaccine. 2003 Jan 30;21(7-8):729-33.

179. Salleras L, Dominguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. Vaccine. 2003 Jan 30;21(7-8):725-8.

180. Sarasa JL, Campos JM, Pardo FJ. Anatomía patológica del sistema nervioso. En: Pardo J (Ed). Anatomía Patológica Especial. Barcelona. Doyma. 1992. p. 985-992.

181. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13: 40-7.

182. Schaad U, Kruchko J, Pfenninger J. An extended experience with cefuroxime therapy of chilhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis 1984; 3:410.

183. Schuchat A, Wenger J. Epidemiología de las meningitis bacterianas. En: Anales Nestlé 1997; 55:89-102.

184. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med 2000; 28: 1828-32.

185. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. La enfermedad meningocócica en España, 1989-1997. Cambio en su patrón epidemiológico. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 1997.

186. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2004; 39: 206-17.

187. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccaride-protein conjugate vaccines. Lancet Infect Dis 2005; 5: 21-30.

188. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishin Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. J Pediatr 1999; 134(6): 725-9.

189. Soult JA, Macías MC, Martin C, Ponce F. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b. Estudio de 99 casos. An Esp Pediatr 1994; 40:443-48.

190. Soult JA, Rangel A, Muñoz M. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. An Esp Pediatr 2001; 55:315-20.

191. Starke JR, Smith MHD. Tuberculosis. En: Feigin RD, Cherry JD (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4ª ed. Philadelphia .W.B Saunders Co. 1998. p. 1196-1239.

192. Starke JR. Tuberculosis. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (Eds). Nelson Tratado de Pediatría. 15ª ed. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U. 1997. p. 1049-1066.

193. Steven N, Wood M. The clinical spectrum of meningococcal disease. En: Cartwright K. (Ed.) *Meningococcal Disease*. Chichester. John Wiley & Sons, 1995: 176-205.

194. Stovall S, Schutze G. Meningococcal infections in children from Arkansas. Pediatr Infect Dis J, 2002; 21:366-70.

195. Tarlow M, Winter A, Comis S, Osborne M. Secuelas de las meningitis bacterianas. En: Anales Nestlé 1997; 55: 124-134.

196. Thomé J, Bovier-Lapierre M, Vercherat M, Boyer P. Méningite bactérienne ou méningite virale?. Etude d' un score permettant une orientation étiologique precoce dans les meningites de diagnostic difficile. Pédiatrie 1980; 35: 225-236.

197. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescentes and adults. N England J Med 2004; 351: 1741-51.

198. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD004305.

199. Van Deuren M, Brantzaeg P, van der Meer J. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin. Microbiol. Rev. 2000; 13: 144-166.

200. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker in infection in neonates and children. Lancet Infect Dis 2004; 4: 620-30.

201. Varios autores (VVAA). Resumen de la Conferencia Nacional de la Enfermedad Meningocócica. Oviedo, 17-18 de junio de 1997.

202. Vázquez JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (Supl 1):3-6.

203. Villó A, Blanco JE, Sevilla P, Vegas E, Garcia M.A, Alvarez J et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b. Estudio restrospectivo de 12 años. An Esp Pediatr 2004; 61: 150-55.

204. Von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt H, Al-Lahham A et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1017-23.

205. Waisburg H. Meningitis bacterianas y otros focos supurativos del encéfalo. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Puga TF (Eds). Pediatría Meneghello. 5ª ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 1997. p. 2220.

206. Waisman Y, Lotem Y, Emmo M, Wietzen T, Garty BZ, Mimouni M. Management of children with aseptic meningitis in the emergency department. Pediatr Emerg Care 1999; 15: 314-7.

207. Weichselbaum A. Ueber die aetiologie der akuten meningitis cerebro-spinalis. Fortschr Med 1887; 5: 573-83.

208. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. Arch Dis Child 2003; 88:608-614.

209. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, Ashton F. The changing epidemiology of invasora meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992: Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. JAMA 1995; 273: 419-421.

210. WHO Departament of Vaccines and Biologicals. *Haemophilus influenzae* tipe b (*Hi*b) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions and case-fatality rates. Geneva 2002. (WHO/V&B/02.18). Disponible en: http://www.who.int/vaccines-documents/Docs PDFO2/www696.pdf.